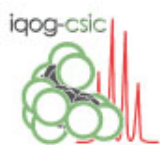




FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DEL *CORE* DE *rac*-TETRODOTOXINA. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DIOXADAMANTÁNICOS

Memoria que presenta
RAÚL BENITO ARENAS
para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES
DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

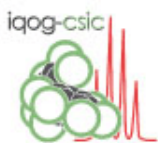
Madrid, 2012



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DEL *CORE* DE *rac*-TETRODOTOXINA. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DIOXADAMANTÁNICOS

Memoria que presenta
RAÚL BENITO ARENAS
para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**PARQUE
CIENTÍFICO
DE MADRID**

INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES
DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS

Madrid, 2012

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Síntesis, Estructura y Propiedades de los Compuestos Orgánicos del Instituto de Química Orgánica General (IQOG) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), bajo la dirección del Dr. Pedro Noheda Marín, Científico Titular de dicho Instituto.

El trabajo recogido en esta Memoria ha sido financiado por el proyecto de investigación titulado “Establecimiento de una Spin-Off de Síntesis de Productos Naturales” suscrito por el CSIC (investigador responsable: Dr. Pedro Noheda Marín).

A mis padres, grandes personas.

A Elisa, mi otra mitad.

*“Si he conseguido ver más lejos, es porque
me he aupado en hombros de gigantes.”*

Sir Isaac Newton

ÍNDICE

Agradecimientos	<i>i</i>
Abreviaturas y Acrónimos	<i>v</i>
Nomenclatura	<i>ix</i>
INTRODUCCIÓN	1
INTRODUCCIÓN	3
1. ALCALOIDES GUANIDÍNICOS	3
2. TETRODOTOXINA Y ANÁLOGOS	10
2.1. Estructura de Tetrodotoxina (TTX)	11
2.2. Análogos Naturales de Tetrodotoxina (TTX)	15
2.3. Derivados Semisintéticos de Tetrodotoxina (TTX)	20
2.3.1. Modificaciones sobre C-4	20
2.3.2. Modificaciones sobre C-8	21
2.3.3. Modificaciones sobre C-9	22
2.3.4. Modificaciones sobre C-11	22
2.3.4.1. Esterificación Directa de C-11	22
2.3.4.2. Derivados de 11-oxo-TTX	23
2.3.5. Modificaciones sobre C-6. Derivados de nor-TTX	25
2.3.6. Derivados de 6,11-Isopropiliden-TTX	26
2.3.7. Acetalización de TTX	27
3. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE TTX	28
4. BIOSÍNTESIS DE TETRODOTOXINA (TTX)	31
5. SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA (TTX)	33
5.1. Preparación de Intermedios Sintéticos Avanzados hacia la TTX	34
5.1.1. Aproximación Sintética de Keana y col.	35
5.1.2. Aproximación Sintética de Fraser-Raid y col.	36
5.1.3. Aproximación Sintética de Fukuyama y col.	38

5.1.4. Primera Aproximación Sintética de Alonso y col.	39
5.1.5. Aproximación Sintética de Taber y col.	42
5.1.6. Aproximación Sintética de Ohfuné y col.	43
5.1.7. Aproximación Sintética de Ciufolini y col.	45
5.1.8. Aproximación Sintética de Isobe y col.	47
5.2. Síntesis Totales de Tetrodotoxina (TTX)	48
5.2.1. Síntesis Total de <i>rac</i> - TTX de Kishi y col.	49
5.2.2. Síntesis Total de (–)-TTX de Isobe y col.	53
5.2.3. Síntesis Total de (–)-TTX de Du Bois y col.	63
5.2.4. Síntesis Total de <i>rac</i> - TTX de Sato y col.	67
5.2.5. Tabla Resumen de las Síntesis Totales de TTX	71
5.3. Síntesis Formales de Tetrodotoxina (TTX)	73
5.3.1. Síntesis Formal de (–)-TTX de Sato y col.	73
5.3.2. Segunda Aproximación Sintética. Síntesis Formal de <i>rac</i> - TTX de Alonso y col.	80
5.3.3. Tabla Resumen de las Síntesis Formales de TTX	83
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	85
OBJETIVOS	87
PLAN DE TRABAJO	94
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	97
PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMA 9	99
PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA. SÍNTESIS DE CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMA 9	101
Preparación de la Amida Tipo Wenreib 11	105
Preparación de la Espiro- β -lactama 12	107

Preparación del Diol 13	112
Preparación de la Ciclohexenona 9	116
CAPÍTULO 1. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX	121
1. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA A	123
1.1. Introducción de C-4 por Adición de Cianuro a la Ciclohexenona 9	124
1.2. Introducción del Futuro Carbono C-11 y Posterior Funcionalización de las Posiciones C-6 y C-11	132
1.2.1. Introducción del Futuro Carbono C-11	133
1.2.1.1. Preparación de la metiliden- β -lactama 23	133
1.2.1.2. Preparación de la oxoetiliden- β -lactama 27	138
1.2.2. Funcionalización de las futuras posiciones C-6 y C-11	143
1.2.2.1. Reducción del carbonilo de la futura posición C-6	143
1.2.2.2. Sililación del hidroxilo secundario de la hidroxil- β -lactama 28	152
1.2.2.3. Dihidroxilación diastereoselectiva de la metiliden- β -lactama 23	155
1.2.2.4. Diprotección simultánea de los hidroxilos del diol 29	162
1.3. Funcionalización de la Agrupación β -Lactama	166
1.3.1. Funcionalización de la Agrupación Hidroxiamino de las Estructuras Tipo β -Lactama	167
1.3.1.1. Hidrogenación del Dimetilacetal 15 . Preparación de la <i>N</i> -Hidroxil- β -lactama 32	168
1.3.1.2. Preparación de la <i>N</i> -Sililoxil- β -lactama 33	172
1.3.2. Apertura Reductora de la β -Lactama. Síntesis de las Estructuras III y IV	175
1.3.2.1. Preparación del Aminoaldehído 34	176
1.3.2.2. Preparación del <i>N</i> -Sililoxiaminoaldehído 35	181
1.3.2.3. Preparación del Aminoalcohol 36	185

1.3.2.4. Preparación del <i>N</i> -Sililoxiaminoalcohol 37	190
1.3.2.5. Preparación del Aminodiol 38	193
1.3.2.6. Preparación del Cianoaminoalcohol 3	198
1.3.2.7. Preparación del Aminosililéter 4	202
1.3.2.8. Preparación del <i>N</i> -Sililoxiaminosililéter 39	206
1.3.2.9. Preparación del Carbamato 40	209
CAPÍTULO 2. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS	
DIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX	215
2. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS DIOXADAMANTÁNICAS	
COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA B	217
2.1. Introducción del Futuro Carbono C-4 y Posterior	
Funcionalización de la Posición C-5	218
2.1.1. Preparación de la Bromo- β -lactama 8	219
2.1.2. Preparación de las Seleno- β -lactamas 42 y 43	223
2.2. Apertura Reductora de la Funcionalidad β -Lactama.	
Preparación del Bromoaminoaldehído 44	233
2.3. Preparación y Reactividad de las Estructuras	
Bicíclicas Trioxadisililepano[4.3.0]noneno	238
2.3.1. Preparación del Hemiacetal 16	239
2.3.2. Preparación del <i>N,O</i> -Acetal 46	249
2.3.3. Preparación de la Aminolactona 47	255
2.3.4. Preparación de los 3- <i>epi</i> -Aminohemiacetales 50 y 51	258
2.4. Preparación y Reactividad de las Estructuras	
Bicíclicas Metoxi[4.3.0]nonano	265
2.4.1. Preparación del Acetal Mixto 49	265
2.4.2. Preparación del Diacetal 53	276
2.4.3. Preparación del Sililmetoxiacetal 54	280
2.4.4. Reacción del Acetal Mixto 49 y Cloruro de Benzoílo	284

2.4.5. Preparación del Disililmtoxiacetal 57	288
2.4.6. Reacción del Benzoato 55 y TBDMSOTf	292
2.4.7. Reacción del Disililmtoxiacetal 57 y HCl/MeOH (1%)	298
2.4.8. Reacción del Sililbenzoato 58 y Et ₃ N/MeOH/H ₂ O	302
2.4.9. Reacción del Acetal Mixto 49 e IBX y TBDMSCl	304
2.4.10. Reducción del Grupo Ciano de los Sililmtoxiacetales 54 y 57	309
2.4.11. Preparación del Hidroximetilacetal 64	318
2.4.12. Preparación del Aminocarbamato 65	322
2.4.13. Reacción de Hidrólisis del Metoxilo del Acetal Mixto 49	328
2.5. Síntesis de las Estructuras VII . Preparación del Dioxadamantano 5	329
CAPÍTULO 3. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS	
METILDIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX	339
3. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS METILDIOXADAMANTÁNICAS	
COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA C	341
3.1. Introducción de los Carbonos C-4 y C-11.	
Funcionalización de las Posiciones C-6 y C-11	342
3.1.1. Introducción del Carbono C-4. Preparación de la	
Cianociclohexenona 41	342
3.1.2. Introducción del Carbono C-11. Preparación del Dieno 67	346
3.1.3. Dihidroxilación Loco- y Diastereoselectiva del Dieno 67 .	
Preparación del Diol 68	351
3.1.4. Diprotección Simultánea de los Grupos Hidroxilo	
del Diol 68 . Preparación del Cianodimetilacetal 69	356
3.1.5. Desprotección Quimioselectiva del Grupo TIPDS.	
Preparación del Dimetilacetaldiol 70	360
3.2. Apertura de la Funcionalidad β -Lactama. Preparación	
de Estructuras Ciclohexénicas (Estructuras IV)	364

3.2.1. Apertura en Medio Básico de la Funcionalidad	
Espiro- β -lactama. Preparación del Aminoéster 71	365
3.2.2. Reducción Quimioselectiva de la Funcionalidad	
β -Lactama. Preparación del Cianoaminoaldehído 74	367
3.2.3. Preparación del Aminohemiacetal 75	372
3.3. Preparación de las Estructuras Bicíclicas [4.3.0]noneno,	
Estructuras VI	375
3.3.1. Ciclación Intramolecular Locoselectiva de la Función	
β -Lactama. Preparación de la γ -Lactona 73	375
3.3.2. Preparación de la Dimetilacetal- γ -lactona 72	380
3.3.3. Preparación de los 3- <i>epi</i> -Cianohemiacetales 76 y 77	383
3.4. Preparación y Reactividad de las Estructuras Bicíclicas	
Disilil[4.3.0]noneno. Funcionalización de la Futura Posición C-4	391
3.4.1. Preparación del Cianosililacetal 17	391
3.4.2. Funcionalización de la Futura Posición C-4 de la <i>rac</i> -TTX.	
Preparación del Formilsililacetal 79	397
3.4.3. Preparación del Hidroxisililacetal 80	401
3.4.4. Selenación del Hidroxilo Alílico del Hidroxisililacetal 80 .	
Preparación de los Selenosililacetales 81 y 82	405
3.4.5. Desprotección Quimioselectiva del Sililéter	
Cíclico del Cianosililacetal 17 . Preparación de los	
3- <i>epi</i> -Cianohemiacetales 76 y 77	411
3.4.6. Desprotección Quimioselectiva del Sililéter	
Cíclico del Formilsililacetal 79 . Preparación de los	
3- <i>epi</i> -Formilhemiacetales 83 y 84	414
3.4.7. Reacción de Diprotección de los 3- <i>epi</i> -Formilhemiacetales	
83 y 84 . Preparación de los 3- <i>epi</i> -Dibenzoatos 85 y 86	419

3.4.8. Reacción de los 3- <i>epi</i> -Formilhemiacetales 83 y 84 y Cloruro de Mesilo y Et ₃ N y DBU Soportada	424
3.5. Preparación de Compuestos Tricíclicos Metildioxadamantánicos, Estructuras VIII	431
3.5.1. Preparación del Cianodioxadamantano 89	432
3.5.2. Preparación del Formildioxadamantano 6	440
3.5.3. Sililación del Grupo Hidroxilo del Formildioxadamantano 6 . Preparación del Sililoxidioxadamantano 91	446
CONCLUSIONES	451
PARTE EXPERIMENTAL	467
<i>MATERIALES Y MÉTODOS</i>	469
<i>A. Disolventes y Reactivos</i>	469
<i>B. Procedimientos Generales</i>	469
<i>C. Técnicas y Aparatos</i>	470
PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA.	
SÍNTESIS DE LA CICLOHEXANONA-ESPIRO- β -LACTAMA 9	475
A. Preparación de <i>N</i> -Benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (11)	475
B. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i>)-1-(Benciloxi)-1-azaespiro [3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (12)	476
C. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-(Benciloxi)-5,6- dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (13)	479
D. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-(Benciloxi)-5,6- dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1- azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9)	481
1. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA A	484

1.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (7)	484
1.2. Introducción del Futuro Carbono C-11 y Funcionalización de las Posiciones C-6 y C-11 de la TTX	489
1.2.1. Introducción del Futuro Carbono de la Posición C-11 de la TTX	489
1.2.1.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (23)	489
1.2.1.2. Preparación de 2-(Trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo (26)	492
1.2.1.3. Preparación de <i>rac</i> -(<i>E</i> ,1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (27)	493
1.2.2. Funcionalización de las Futuras Posiciones C-6 y C-11 de la TTX	494
1.2.2.1. Preparación de las Hidroxi-ciano- β -lactamas 22 y 28	494
1.2.2.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-7-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (14)	498
1.2.2.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (29)	500

1.2.2.4. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> _N ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (15)	506
1.3. Funcionalización de la Agrupación β-Lactama	507
1.3.1. Funcionalización del Grupo Hidroxiamino de las Estructuras Tipo β-Lactama	507
1.3.1.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> _N ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-Ciano-1,5,6,7,10-pentahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (32)	508
1.3.1.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> _N ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-1-[(<i>terc</i> -Butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (33)	509
1.3.2. Apertura Reductora de la Funcionalidad β-Lactama. Síntesis de las Estructuras III y IV	511
1.3.2.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (34)	511
1.3.2.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(<i>terc</i> -Butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (35)	513

1.3.2.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietyl)-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (36)	515
1.3.2.4. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-{[(<i>tert</i> -Butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietyl)-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (37)	518
1.3.2.5. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-4,5,6-trihidroxi-1-(2-hidroxietyl)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (38)	519
1.3.2.6. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-4-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-2,3-dihidroxi-1-(2-hidroxietyl)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (3)	521
1.3.2.7. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-1-{2-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]etyl}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (4)	523
1.3.2.8. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-{[(<i>tert</i> -Butildimetilsilil)oxi]amino}-1-{2-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]etyl}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (39)	525

1.3.2.9. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-[(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)carbonil]oxi}etil)-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (40)	527
2. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS DIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA B	529
2.1. Introducción del Carbono Futuro C-4 y Posterior Funcionalización de la Posición C-5 de la TTX	529
2.1.1. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-(Benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9) y Et ₂ AlCN y NBS	529
2.1.2. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-(Benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9) y Et ₂ AlCN y BrSePh	531
2.1.3. Reacción de una Mezcla de las Seleno-β-lactamas 42 y 43 y H ₂ O ₂ y Piridina	534
2.2. Apertura Reductora de la Función β-Lactama. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-5-bromo-6-ciano-2,3,4-trihidroxi-1-(2-oxoetil)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (44)	535
2.3. Preparación y Reactividad de las Estructuras Bicíclicas Trioxadisililepano[4.3.0]noneno	537
2.3.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16)	537

2.3.2. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16) y Clorhidrato de <i>O</i> -Benzoil- <i>N</i> -metilhidroxilamina	542
2.3.3. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16) e IBX	543
2.3.4. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16) y PCC y <i>p</i> -TsOH	544
2.3.5. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16) y Et ₃ N·(HF) ₃	547
2.4. Preparación y Reactividad de las Estructuras Bicíclicas	
Metoxi[4.3.0]noneno	549
2.4.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (49)	549
2.4.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8,9- <i>O</i> -isopropiliden-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (53)	554
2.4.3. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (49) y TBDMSCl e Imidazol	555
2.4.4. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (49) y BzCl y Piridina y DMAP	557

2.4.5. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (57)	560
2.4.6. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (55) y TBDMSOTf y Et ₃ N	562
2.4.7. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (57) y HCl/MeOH (1%)	564
2.4.8. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-9-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (58) y Et ₃ N/MeOH/H ₂ O	566
2.4.9. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (49) e IBX y TBDMSCl	568
2.4.10. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (54) y DIBAL	570
2.4.11. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (57) y DIBAL	571
2.4.12. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-formil-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (63) y NaBH ₄	573
2.4.13. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (64) y 1,1'-Carbonildiimidazol	574

2.4.14. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (50) y <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (51)	576
2.5. Síntesis de las Estructuras VII . Preparación del Dioxadamantano 5	579
3. PREPERACIÓN DE ESTRUCTURAS METILDIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA C	582
3.1. Introducción de los Futuros Carbonos C-4 y C-11 y Posterior Funcionalización de las Posiciones C-6 y C-11 de la TTX	582
3.1.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (41)	582
3.1.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (67)	584
3.1.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (68)	587
3.1.4. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (69)	589
3.1.5. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-5,6- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (69) y Et ₃ N·(HF) ₃	590

3.2. Apertura de la Funcionalidad β -Lactama.	
Síntesis de las Estructuras IV	592
3.2.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-{2-oxo-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-ciclohex-5-eno (71)	592
3.2.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (74)	593
3.2.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-{2-hidroxi-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (75)	595
3.3. Preparación de las Estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno, Estructuras VI	596
3.3.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (73)	596
3.3.2. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (73) y CF ₃ COOH	597
3.3.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (72)	599
3.3.4. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R_N</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10- <i>O</i> -isopropiliden-7-metil-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (70) y DIBAL	600

3.3.5. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7- <i>O</i> -isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (74) y TBDMSOTf y <i>m</i> -CPBA y Et ₃ N·(HF) ₃	602
3.4. Preparación y Reactividad de los Biciclos Disililados [4.3.0]noneno. Funcionalización de la Futura Posición C-4 de la TTX	604
3.4.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-3,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (17)	604
3.4.2. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-3,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (79)	606
3.4.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-3,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (80)	608
3.4.4. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-[(fenilselanil)metil]-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-3,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (81)	610
3.4.5. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-6-[(2-nitrofenil)selanil]metil}-3,9- <i>O</i> -(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (82)	612

3.4.6. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (76) y <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (77)	613
3.4.7. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (83) y <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (84)	614
3.4.8. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (85) y <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (86)	616
3.4.9. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (83) y <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (84) y MsCl y Et ₃ N y DBU-soportada	619
3.5. Preparación de Compuestos Tricíclicos	
Metildioxadamantánicos, Estructuras VIII	622
3.5.1. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(Benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxi-9,11- <i>O</i> -isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano (89)	622

3.5.2. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10- <i>O</i> -isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (72) y K ₂ CO ₃ y 2-(trimetilsilil)etanol	624
3.5.3. Preparación de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(Benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11- <i>O</i> -isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano (6)	626
3.5.4. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(Benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11- <i>O</i> -isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano (6) y TBDMSOTf y Et ₃ N	629
3.5.5. Reacción de <i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-7-[(Benciloxi)amino]-6-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-8-formil-9,11-dihidroxi-9,11- <i>O</i> -isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano (91) y 1,3-bis[(<i>tert</i> -Butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea	630
ANEXO A: SÍNTESIS TOTALES Y FORMALES DE TETRODOTOXINA	A1
ANEXO B: ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS	B1
ANEXO C: LISTADO DE DOCUMENTOS DE PATENTES DIRIGIDAS HACIA LA SÍNTESIS TOTAL DE TTX	C1
(Los anexos A, B y C están recogidos en el CD adjunto a esta Memoria)	

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral ha sido desarrollada en el Departamento de Síntesis, Estructura y Propiedades de los Compuestos Orgánicos (SEPCO) del Instituto de Química Orgánica General (IQOG) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), bajo la dirección del Dr. Pedro Noheda Marín a quien me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento por haber depositado en mí su confianza a la hora de desarrollar este proyecto, por toda la formación que de su mano he recibido, así como por compartir conmigo su especial manera de entender la Química, y en particular la Síntesis Orgánica.

Agradezco a los directores que el Instituto ha tenido durante este tiempo, la Dra. Ofelia Nieto, el Dr. Bernardo Herradón y el Dr. Eduardo García-Junceda por su acogida y disponibilidad. También me gustaría hacer partícipes de dicho agradecimiento a todo el personal técnico, investigador y en formación del centro, por toda la ayuda que me han prestado a la hora de solventar las dificultades que han ido surgiendo.

Me gustaría agradecer la ayuda económica aportada para la realización de esta Tesis Doctoral dentro del proyecto “Establecimiento de una Spin-Off de Síntesis de Productos Naturales”, cuyo investigador responsable fue el Dr. Pedro Noheda Marín, al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), así como a la Fundación Parque Científico de Madrid (FPCM), marco principal donde ha sido desarrollado.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a todo el personal de la Fundación Parque Científico de Madrid (FPCM) por su acogida, su disponibilidad y su diligencia a la hora de resolver cualquier problema que ha surgido por el camino.

Con la escritura de los agradecimientos, ha llegado uno de los momentos más especiales, aunque quizá, uno de los más difíciles de redactar porque no es nada sencillo (por lo menos para mí) plasmar en unas cuantas palabras todos los sentimientos que durante esta etapa tan importante han ido sucediéndose.

En primer lugar, me gustaría agradecer a las personas con las que más tiempo he pasado durante estos intensos años, mis compañeros del grupo de investigación. Gracias Pedro por mostrarme y compartir conmigo tu manera de afrontar los problemas, siempre de una manera constructiva (“...calma y tranquilidad...”), por tu comprensión y apoyo en los malos momentos, así como por alegrarte conmigo en los buenos. Ha sido mucho lo que me has enseñado. Gracias Luis por mostrarme el camino en aquellos tiempos en los que era “joven e inexperto” (¿te acuerdas?) y por no separarte de mí en todo este tiempo. Gracias Nuria por afrontar junto a mí las dificultades que derivadas de nuestras escrituras han ido surgiendo y por estar siempre ahí, dispuesta a ayudarme ante cualquier circunstancia. Gracias David por tu absoluta disponibilidad y generosidad dentro y fuera del laboratorio. Hay pocas personas como tú. Gracias a todos porque sé que en vosotros siempre tendré a unos amigos.

También me gustaría expresar mi gratitud a toda la gente que ha pasado por el grupo de investigación a lo largo de todo este tiempo (que no ha sido poca), en especial a Sergio, que junto con Luis, me enseñaron a desenvolverse en un laboratorio de Química Orgánica. No me gustaría olvidarme de Dani (Wikidani para los amigos), gracias por ayudarme con el fascinante mundo de la nomenclatura IUPAC, por estar siempre dispuesto a pensar conmigo cualquier mecanismo y por ayudarme con cualquier problema que surgiese por el camino. Ha sido mucho lo que he aprendido con vosotros.

Tampoco quisiera olvidarme de Valentín, Miguel y Gabriel, gracias por vuestro apoyo en esta última etapa.

Por supuesto, no podía olvidarme de las personas a quienes más debo y más tengo que agradecer, mi familia. Gracias papás porque esto sin vosotros no hubiera sido posible. Gracias por vuestro esfuerzo, por hacerme como soy, por vuestra comprensión, por vuestro apoyo incondicional, por cuidar de mí y sobre todo por ser como sois, los mejores. Espero poder devolveros algún día todo lo que me habéis dado. Gracias a mis hermanas, Noe e Isa, por hacerme sentir, en la distancia, que nunca estaré solo y por vuestro incondicional apoyo. Gracias por vuestra positividad y por hacerme ver que cualquier problema tiene solución. Jamás pensé en poder tener unas hermanas mejores. Gracias Nico y Loa por ofrecerme vuestro cariño y vuestro apoyo sean cuales sean las circunstancias. Gracias a mis pequeños, Mario, Álex y Mauro por ser como sois, por compartir conmigo vuestras inquietudes (¿...Cómo se trabaja con el pez globo...?) y sobre todo, gracias por dejarme ser niño junto a vosotros. No podría haber soñado con tener una familia mejor, gracias a todos.

Como no podía ser de otra manera, gracias Quique (“mi fiel escudero” desde que éramos pequeños) porque aunque en los últimos años la distancia nos haya separado físicamente, sé que en ti siempre tendré un amigo, mi mejor amigo.

Y si anteriormente dije que no podría haber tenido una familia mejor, la verdad es que igualmente no podría haber tenido una persona mejor a mi lado. Gracias Elisa, la persona más especial de la Tierra, por recorrer junto a mí este camino que no siempre ha sido fácil. Gracias por tu comprensión, por confiar en mí, por estar siempre ahí para solucionar cualquier dificultad (sobre todo las informáticas...) y por hacerme sentir que los problemas eran más pequeños si los compartía contigo. Gracias por hacerme sentir la persona más afortunada del mundo por el simple hecho de mirarte a los ojos y por quererme como soy, sin esperar nada a cambio. Realmente, he tenido mucha suerte de llegarte a conocer. Solamente espero una cosa, saber corresponderte día a día.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta Tesis Doctoral se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en *Guidelines for Authors of the American Chemical Society*.¹ Además, también se han utilizado los siguientes:

A _{1,2}	adición nucleófila 1,2 en sistemas enónicos
A _{1,4}	adición nucleófila 1,4 en sistemas enónicos
Ác.	ácido
A.E.	Análisis Elemental
API-ES	ionización a presión atmosférica por electrospray
Ar	2-nitrofenilo
BOC	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
c	cuadruplete
<i>m</i> -CPBA	ácido 3-clorobencenoperoxoico
col.	colaboradores
CTX	chiriquitoxina
cuant.	cuantitativo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DBU-sop	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno soportada
dd	doble doblete

¹ Coghill, A. M.; Garson, L. R. *The ACS Style Guide: Effective Communication of Scientific Information*; Oxford University Press: New York, 2006. pp.: 169-202.

ddd	doble doblete de dobletes
dddd	doble doblete de dobletes de dobletes
ddm	doble doblete de multipletes
DIBAL	hidruro de isobutilaluminio
disol.	disolución
dm	doble multiplete
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
dt	doble triplete
DVB	divinilbenceno
E1cb	eliminación de primer orden (base conjugada)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IBX	1-hidroxi-1 λ^5 ,2-benzoyodoxol-1,3-diona
Imd	1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry
M ⁺	pico molecular
NMO	4-óxido de 4-metilmorfolina
PCC	clorocromato de piridinio
P.f.	punto de fusión
PMA	ácido fosfomolibdico

rto.	rendimiento
S _{ancho}	singlete ancho
sat.	disolución acuosa saturada
sist.	sistema
STX	saxitoxina
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TIPDS	1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo
tm	triple multiplete
<i>p</i> -TsOH	ácido 4-toluenosulfónico
<i>p</i> -TsOH-sop	ácido 4-toluenosulfónico soportado
tt	triple triplete
TTX	tetrodotoxina

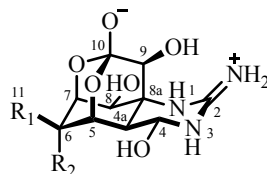
Particularmente, en la *Introducción* de esta Tesis Doctoral también se han usado las abreviaturas indicadas a continuación:

Alloc	aliloxicarbonilo
BOM	benciloximetilo
CAN	nitrato de cerio y amonio

Cbz	benciloxycarbonilo
CSA	ácido alcamforsulfónico
<i>o</i> -DCB	1,2-diclorobenceno
IDCP	perclorato de dicolidinyodonio
LDA	diisopropilamiduro de litio
MOM	metoximetilo
MMTr	(4-metoxifenil)difenilmetilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
Piv	pivaloilo
PMB	4-metoxibencilo
PNO	4-óxido de piridina
PPTS	4-toluenosulfonato de piridinio
TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidin-1-il)oxidanilo
TES	trietsililo

NOMENCLATURA^{1,2}

La numeración empleada para la familia de los compuestos de la tetrodotoxina,³ será la indicada a continuación:



$R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$ (-)-TTX

$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$ (-)-11-norTTX-(6R)-ol

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$ (-)-11-norTTX-(6S)-ol

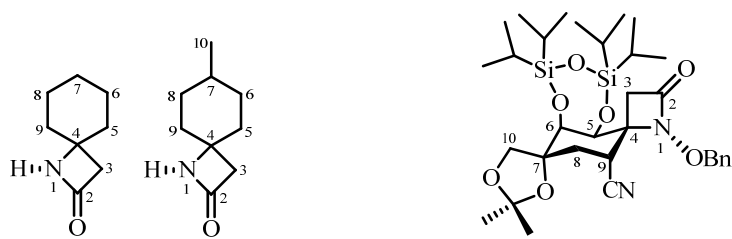
Las estructuras heterocíclicas espiránicas[3.5] sintetizadas, estructuras I y II se nombrarán y numerarán como derivados de 1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona.^{4,5}

¹ La numeración bibliográfica de esta Tesis Doctoral es independiente para cada una de las partes en las que se divide (*Abreviaturas, Nomenclatura, Introducción, Objetivos y Plan de Trabajo, Discusión de Resultados: Preparación del Sustrato de Partida, Capítulo 1, Capítulo 2 y Capítulo 3, Conclusiones, Parte Experimental, Anexo A, Anexo B y Anexo C*) y las citas bibliográficas se podrán encontrar al pie de página.

² (a) Fernández, E.; Fariña, F. *Nomenclatura de la Química Orgánica (IUPAC)*. Secciones A, B, C, D, E, F y H; C.S.I.C., Real Sociedad española de Química: Madrid, 1987. (b) IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1327-1330.

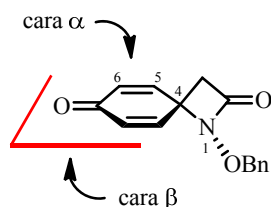
³ (a) La numeración para los compuestos de la familia de la tetrodotoxina, encontrada en la bibliografía, difiere de la recomendada por la IUPAC, que numera todos los átomos de la estructura base, incluidos oxígenos y nitrógenos. (b) A modo de ejemplo, se muestra el nombre sistemático de dos compuestos de la familia de la tetrodotoxina, de acuerdo con IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 143-216 y IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1307-1375: (4R,4aR,5R,6S,7S,8S,8aR,10S,12S)-2-azaniolilideno-4,6,8,12-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-1H-8a,10-metano-5,7-(epoximetanooxi)quinazolin-10-olato ((-)-TTX) y (4R,4aR,5R,6S,7S,8S,8aR,10S,12S)-2-azaniolilideno-4,6,8,12-tetrahidroxi-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidro-1H-8a,10-metano-5,7-(epoximetanooxi)quinazolin-10-olato ((-)-11-norTTX-(6S)-ol).

⁴ Para la nomenclatura de espirocompuestos, ver: IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 531-558.



***rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-7-metil-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-(isopropiliden)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona**

En estas estructuras espiránicas, estructuras **I** y **II**, se llamará cara β a la cara del plano definido por tres de los carbonos de anillo de seis miembros (por ejemplo los carbonos C-4, C-5 y C-6) en la que se encuentra el nitrógeno N-1 del anillo de β -lactama. Se llamará cara α a la opuesta a la cara β .

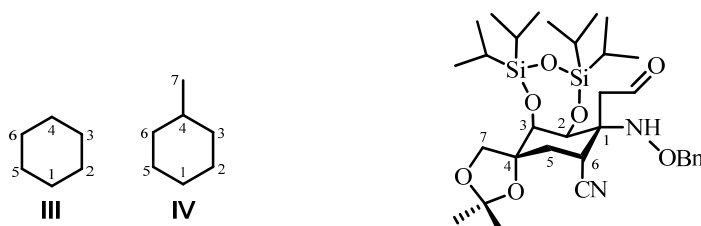


***rac*-(1*R_N*)-1-(benciloxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona**

Las estructuras **III** y **IV** se nombrarán como derivados ciclohexánicos y se numerarán como se indica a continuación.⁶

⁵ La funcionalidad de la posición C-9 de las estructuras **I** y **II**, que corresponde al futuro carbono C-4 de la TTX, se introducirá de forma temprana y se nombrará como sustituyente en todas las rutas sintéticas que se desarrollan en la presente Tesis Doctoral. El grupo metil de la posición C-7, que corresponde al futuro carbono C-11 de la TTX, se introducirá posteriormente y se nombrará como sustituyente con la numeración indicada.

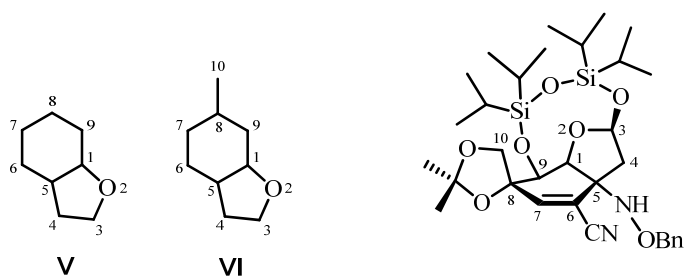
⁶ Como estructura base de **III** y **IV** se ha escogido una base ciclohexánica, nombrando como sustituyentes los demás grupos funcionales, para dar generalidad a la nomenclatura de todos los compuestos con esta estructura base y también para relacionarlos de manera sencilla con la estructura ciclohexánica presente en la tetrodotoxina.



***rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano**

Las estructuras bicíclicas sintetizadas, estructuras **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X** y **XI** se nombrarán y numerarán según las reglas establecidas por la IUPAC (extensión del sistema de Von Baeyer)⁷ para los hidrocarburos con puentes, indicando los heteroátomos por reemplazamiento.

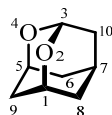
Las estructuras bicíclicas[4.3.0] sintetizadas, estructuras **V** y **VI** se nombrarán y numerarán como derivados de 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano.



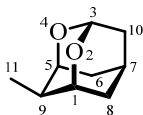
***rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno**

Las estructuras tricíclicas[3.3.1.1^{3,7}] sintetizadas, estructuras **VII** y **VIII** se nombrarán y numerarán como derivados de 2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

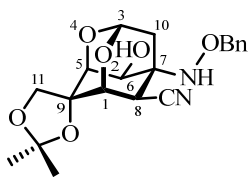
⁷ IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 513-529.



VII

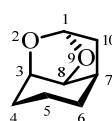


VIII

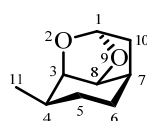


rac-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxio-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

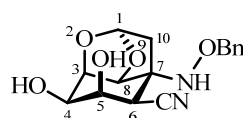
Las estructuras tricíclicas[5.2.1.0^{3,8}] sintetizadas, estructuras **IX** y **X** se nombrarán y numerarán como derivados de 2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]decano.



IX

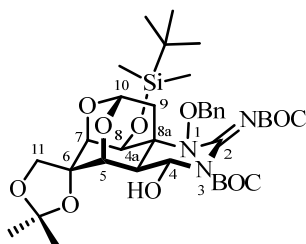
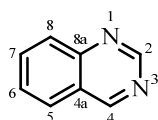


X



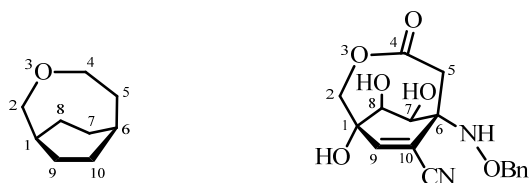
rac-(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-ciano-4,5-dihidroxi-2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]decano

La estructura guanidínica sintetizada se nombrará y numerará como derivado de la quinazolina.



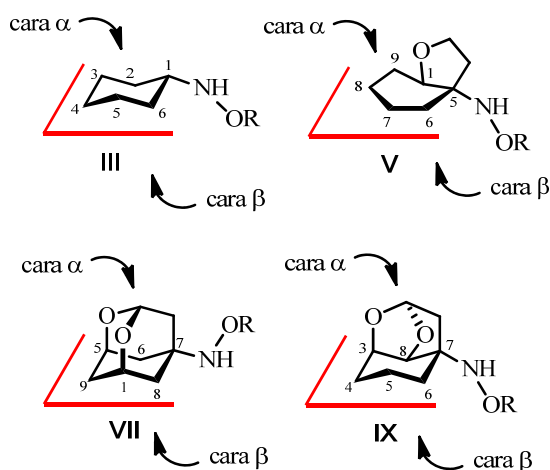
rac-(4*R*,4*aR*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8*aR*,10*R*)-1-(benciloxi)-8-[(*terc*-butildimetil)silil]oxi}-3-[(*terc*-butoxi)carbonil]-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]azanilideno}-4,6,11-trihidroxio-6,11-*O*-isopropiliden-6-metil-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahidro-1*H*-8*a*,10-metano-5,7-(epoximetanooxi)quinazolina

La estructura bicíclica[4.2.2] sintetizada se nombrará y numerará como derivado de 3-oxabicyclo[4.2.2]decano.



***rac*-(1*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6-[(benciloxi)amino]-10-ciano-1,7,8-trihidroxi-3-oxabicyclo[4.2.2]decan-9-en-4-ona**

En las estructuras **III-X**, se llamará cara β a la cara del plano definido por tres de los carbonos de anillo carbonado de seis miembros en la que se encuentra el nitrógeno del grupo oxiamino. Se llamará cara α a la opuesta a la cara β .



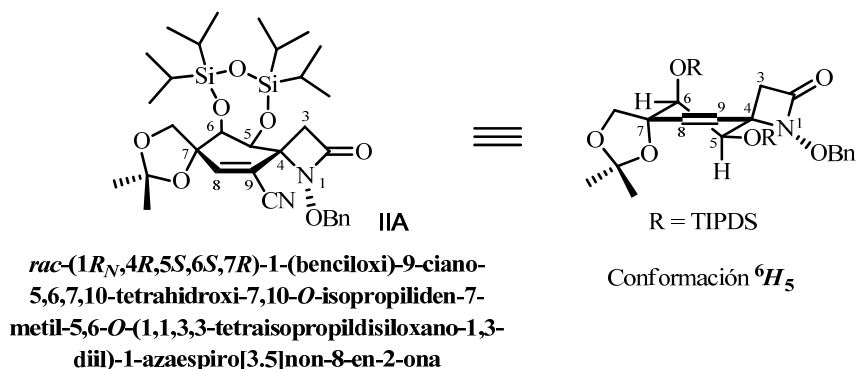
Las conformaciones mayoritarias de los anillos de cinco y seis miembros de las estructuras sintetizadas en esta Tesis Doctoral se denominarán siguiendo la notación,⁸

nX_m

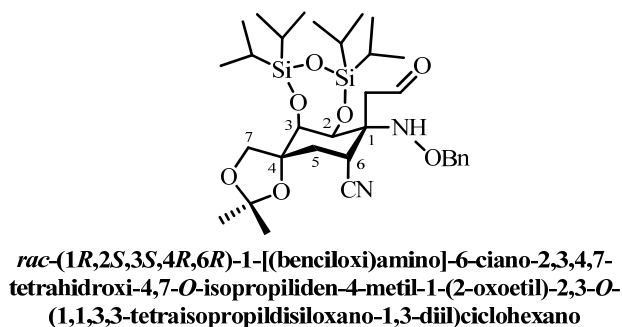
donde *X* representa el tipo de conformación según el siguiente código de letras: *C* (*chair*) indica una conformación de tipo silla, *H* (*halfchair*) representa una semisilla, *B* (*boat*) corresponde a una conformación de tipo bote y *E* (*envelope*) indica una conformación de tipo sobre. Los números que acompañan a estas abreviaturas indican los centros que están situados por encima (*n*) o por debajo (*m*) del plano formado por cuatro de los centros del anillo cuya conformación se está especificando.

Por ejemplo, el anillo de ciclohexénico del compuesto **IIA** presenta una conformación mayoritaria 6H_5 , es decir, una conformación de tipo semisilla (*H*), en la que el carbono C-6 se encuentra por encima del plano que forman los carbonos C-4, C-7, C-8 y C-9, mientras que C-5 se encuentra por debajo de dicho plano.

⁸ Este código de letras y números está basado en la nomenclatura recomendada por la IUPAC para definir las conformaciones de los anillos de cinco y seis miembros de los monosacáridos, ver: IUPAC-IUB, Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN) *Eur. J. Biochem.* **1980**, *111*, 295-298.



Como norma general, los grupos cíclicos utilizados en la protección de dioles se nombrarán siguiendo el procedimiento recomendado por la IUPAC.⁹ De una parte, se nombrará los hidroxilos como parte de la cadena principal y por otra se nombrará el grupo que los une como grupo bivalente.

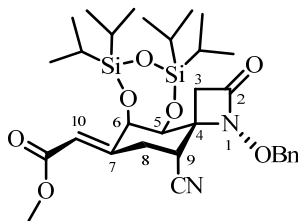


Los productos quirales sintetizados en esta Tesis Doctoral son racémicos (*rac*) y se representarán gráficamente mediante la figura de uno de sus enantiómeros.¹⁰

⁹ Ver: IUPAC Nomenclature Recommendations. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/> (consultado 13 de Enero de 2011).

¹⁰ Para los espirocompuestos sintetizados, estructuras **I** y **II**, se propone, en base a los experimentos de Rayos-X realizados (ver: Nuria Tabarés Cantero. Síntesis y Mercado de Análogos de Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2012), una disposición espacial del nitrógeno N-1 de la β-lactama, que dispone el grupo -OR

Todas las configuraciones, tanto de la cadena principal como de las secundarias, se especificarán entre paréntesis antepuestas al nombre completo del compuesto en el siguiente orden: 1) insaturaciones y 2) estereocentros.



***rac*-(*E*,1*R_N*,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona**

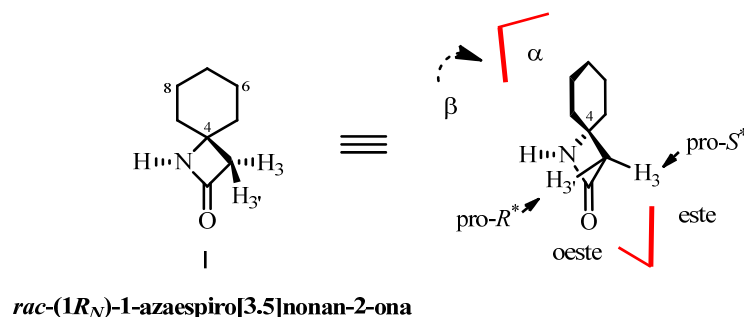
En la discusión de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN de la presente Tesis Doctoral, se emplearán las siguientes claves:¹¹ J_{AB} , para definir la constante de acoplamiento entre los protones que constituyen un sistema *AB* (asignando la letra *A* al núcleo que resuena a campo más bajo) y J_w , para denominar a la constante de acoplamiento a larga distancia entre dos protones (4J), cuando los cuatro enlaces σ que los separan presentan una disposición en forma de W.

De forma general, se denominará como *pro-R*^{*} al sustituyente de los centros proquirales que, asignándole arbitrariamente una prioridad según las

hacia ambos lados del plano definido por el anillo de β -lactama. Así, para cada compuesto se obtendrá un racémico del que únicamente se representará uno de sus enantiómeros. La configuración del nitrógeno N-1 de la β -lactama se determinó mediante las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para heteroátomos y se indicará mediante 1*R_N* o 1*S_N*. Ver: IUPAC Nomenclature Recommendations. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/> (consultado 13 de Enero de 2011).

¹¹ De forma general, para las constantes de acoplamiento se utilizará la notación estándar $^nJ_{a,b}$ donde el superíndice (aunque no siempre se muestra) indica el número de enlaces que separan los dos protones y el subíndice indica los núcleos acoplados. Para señalar la disposición estereoquímica relativa de los protones acoplados, también se usarán las siguientes abreviaturas: J_{gem} ($^2J_{\text{H-C-H}}$), J_{anti} ($^3J_{\text{H-C-C-H}}$), J_{gauche} ($^3J_{\text{H-C-C-H}}$), J_{cis} ($^3J_{\text{H-C=C-H}}$), J_{trans} ($^3J_{\text{H-C=C-H}}$).

reglas de Cahn-Ingold-Prelog, genere una configuración R^* del estereocentro así originado. Consecuentemente, se denominará como $pro-S^*$ al sustituyente que genere una configuración S^* del centro estereogénico creado.¹²



Asimismo, se denominarán como partes *este* y *oeste* de las estructuras **I-XI** a aquéllas situadas a la derecha e izquierda del plano perpendicular que secciona el anillo ciclohexánico y que contiene el nitrógeno (β -lactámico o amínico) y el carbono con disposición relativa 1,4 del anillo, cuando se observa la molécula por su cara α .

La palabra inglesa *core* será utilizada para definir la estructura carbonada que presenta, con la disposición estereoquímica adecuada, los átomos de carbono y los grupos funcionales esenciales de la molécula objetivo de la síntesis. Así, consideramos como *core* de los compuestos de la familia de la tetrodotoxina a su esqueleto de ciclohexano altamente funcionalizado que incorpora, con la estereoquímica relativa apropiada, los carbonos C-9 y C-10 del puente carbonado del ortoéster, el carbono convenientemente sustituido C-4, el nitrógeno que soporta el grupo guanidinio (N-1) y las posiciones oxigenadas C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 y C-9. De esta manera, el grupo hidroximetilo de la posición C-6 no será considerado como parte del *core* de los compuestos de la familia de la

¹² IUPAC Nomenclature Recommendations. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/> (consultado 16 de Septiembre de 2011).

tetrodotoxina, al no estar presente en los compuestos relacionados con la 11-norTTX.

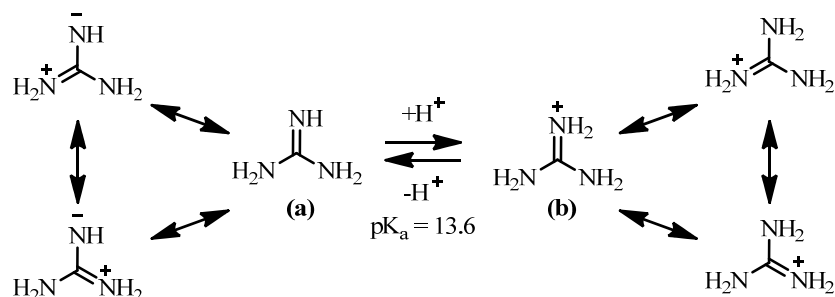
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. ALCALOIDES GUANIDÍNICOS

Los alcaloides guanidínicos constituyen una amplia familia de productos naturales nitrogenados caracterizados por contener una agrupación guanidina en su estructura, normalmente cíclica.

La guanidina, imina de la urea, es una de las bases orgánicas más fuertes conocidas ($pK_a = 13.6$). Su gran basicidad está relacionada con la estabilización termodinámica por resonancia de su forma protonada, el ion guanidinio, que es 6-8 Kcal/mol más estable que la propia guanidina (ambas especies presentan una deslocalización de seis electrones π conocida como conjugación Y, Esquema 1).¹



Esquema 1. Estabilización por resonancia de la guanidina (a) y de su ion guanidinio (b).

De forma general, la sustitución sobre los átomos de nitrógeno, por grupos electrón-donadores (por ejemplo, restos alquilo) incrementa ligeramente

¹ (a) Yamamoto, Y.; Kojima, S. en Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Wiley: New York, 1991. pp.: 485-526. (b) Sobre la basicidad de la guanidina, ver: Raczyńska, E. D.; Cyransky, M. K.; Gutowski, M.; Rak, J.; Gal, J. F.; Maria, P. C.; Darowska, M.; Duczmal, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 91-106. (c) Sobre la conjugación en Y de estructuras tipo guanidina e ion guanidinio, ver: Gobbi, A.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2362-2372; Gund, P. *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 100-104.

su basicidad, mientras que grupos electrón-aceptores (por ejemplo, restos arilo o acilo) causan el efecto contrario.

El grupo guanidinio forma parte de la estructura de muchos productos naturales de importancia biológica tales como la arginina (un aminoácido), la guanina (base nitrogenada púrica presente en los ácidos nucleicos ADN y ARN), creatina (intermedio implicado en la síntesis de ATP en los músculos) y otros metabolitos secundarios entre los que se incluyen algunos alcaloides.²

En todos ellos el estado de oxidación negativo de sus átomos de nitrógeno les confiere un cierto carácter básico que es modulado por el resto de la molécula, llegando a ser en algunos casos esencialmente neutras. De hecho, sus actividades biológicas suelen estar relacionadas con la protonación del grupo guanidinio a pH fisiológico, lo que les permite establecer interacciones no covalentes (electrostáticas) con biomoléculas que contienen restos aniónicos de tipo carboxilato o fosfato, de forma análoga a como los residuos de arginina contribuyen a la estabilización de las estructuras tridimensionales de las proteínas.³

De forma general, los derivados guanidínicos, que presentan estructuras y propiedades farmacológicas muy diversas, pueden ser clasificados según la fuente natural de la cual se aíslan, tanto por criterios estructurales como por su relación biogenética.

² Para una revisión bibliográfica de productos naturales que contienen al menos un grupo guanidinio en su estructura, ver: (a) Berlinck, R. G. S.; Kossuga, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 516-550; (b) Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 617-649; (c) Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 339-365; (d) Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 377-409; (e) Berlinck, R. G. S. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1995**, *66*, 119-295.

³ Para una discusión general sobre las interacciones que estabilizan la estructura tridimensional de las proteínas, ver: (a) Petsko, G. A.; Ringe, D. *Protein Structure and Function*; New Science Press Ltd: London, 2004; (b) Branden, C.; Tooze, J. *Introduction to Protein Structure*; Garland Publishing: New York, 1999; (c) Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; W. H. Freeman: New York, 1993.

Su distribución entre los organismos vivos es limitada y han sido aislados de algunos microorganismos, algas, animales (invertebrados, peces y anfibios) y en menor medida plantas superiores, siendo especialmente numerosos los alcaloides guanidínicos de origen marino.

En cuanto a su **estructura**, los derivados guanidínicos se pueden distribuir en dos grandes grupos:

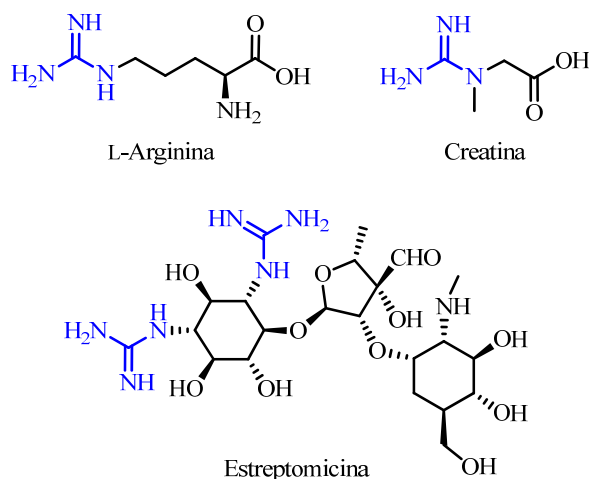


Figura 1. Ejemplos de derivados guanidínicos acíclicos
(se muestra en color azul la agrupación guanidina).

a) *Acíclicos*, en los que la guanidina es un sustituyente de una cadena principal lineal, ramificada o cíclica, tales como las mencionadas arginina y creatina, así como el antibiótico estreptomicina (Figura 1).

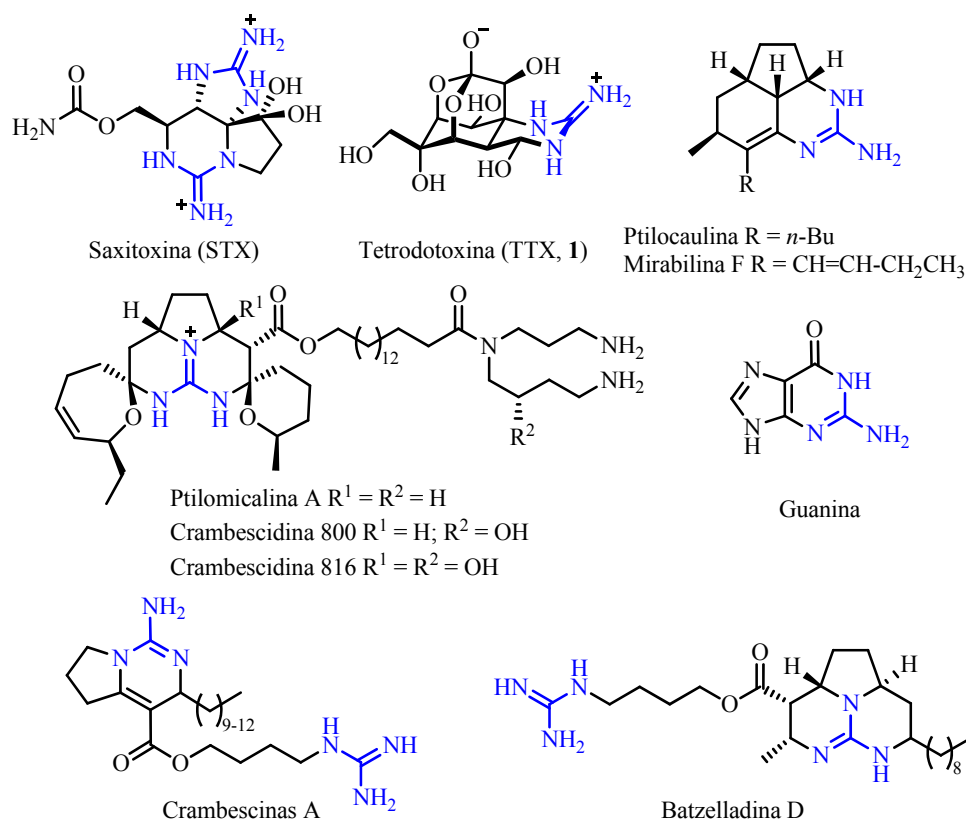


Figura 2. Ejemplos de derivados guanidínicos cíclicos
(se muestra en color azul la agrupación guanidina).

b) *Cíclicos*, aquellos en los que el grupo guanidinio forma parte de un heterociclo, entre los cuales se encuentran los alcaloides tetrodotoxina (TTX, **1**), saxitoxina (STX)⁴ y crambescidinas⁵ (Figura 2).

⁴ La saxitoxina (STX), una neurotoxina aislada inicialmente de la almeja *Saxidomus giganteus*, se ha encontrado en numerosas especies de crustáceos (especialmente bivalvos) que se alimentan de los verdaderos productores de la toxina, ciertas microalgas *Dinoflagellatas* (extenso grupo de protistas flagelados, mayoritariamente especies unicelulares, que forman parte del placton marino). Algunas de estas especies son la dinoflagellata *Gonyaulax*, en zonas marinas, o la cianobacteria *Aphanizomenon*, en agua dulce. Ver: Kodama, M.; Ogata, T.; Sato, S. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 1075-1077.

Los alcaloides guanidínicos se pueden clasificar, según la procedencia de su función nitrogenada, desde un **punto de vista biosintético** en dos tipos:

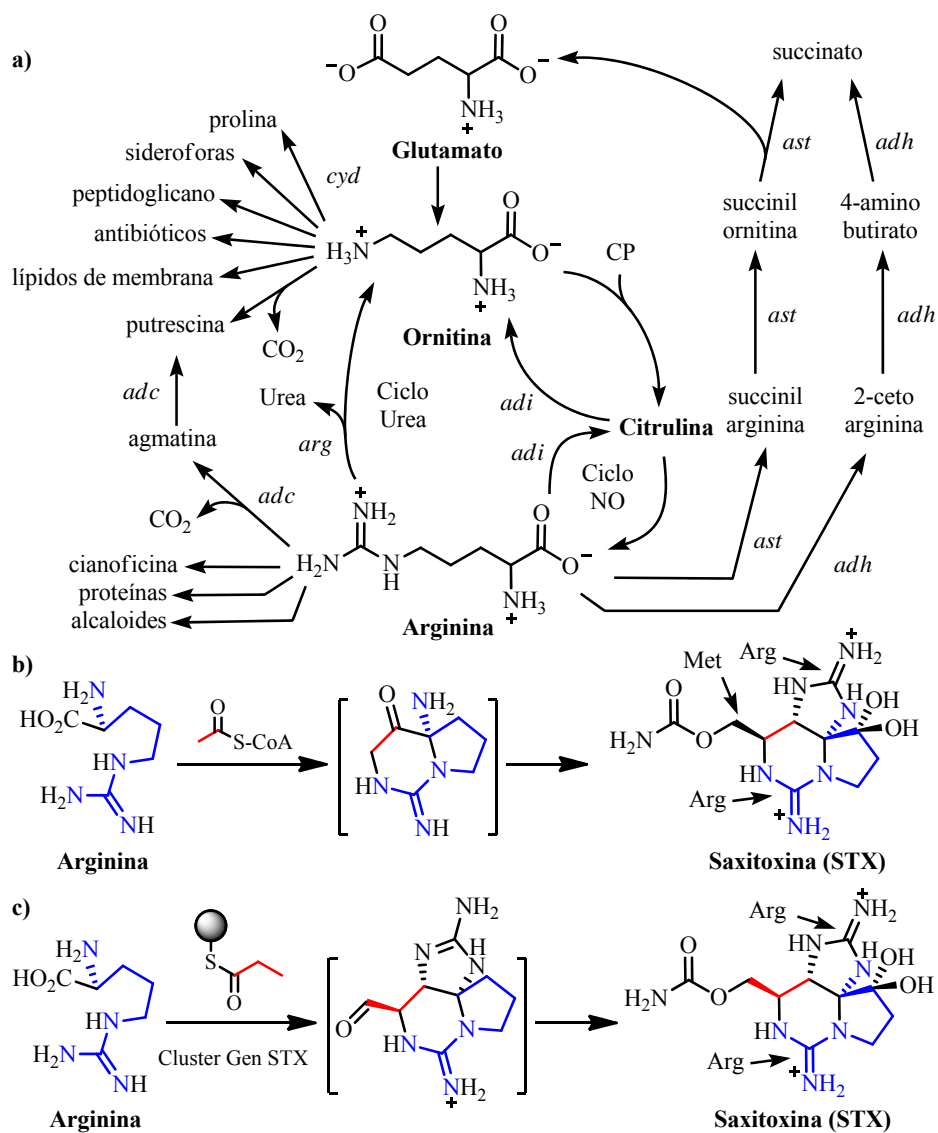
a) *Derivados de Arginina*, es decir, aquellos que implican la participación de un derivado de arginina⁶ como fuente del grupo guanidinio e incorporan su esqueleto en la estructura del alcaloide, tal y como se propone en la biosíntesis de las neurotoxinas STX⁷ y TTX (**1**)⁸ (Esquema 2).

⁵ Especialmente significativos son los casos de la Ptilomicalina A, primer miembro de este grupo en ser aislado de las esponjas *Ptilocaulis spiculifer* y *Hemimyscale spiculifer*, y las crambescidinas 800 y 816, aisladas de la especie *Crambe crambe*. La estructura de estos alcaloides presentan una guanidina tricíclica central (cuya fusión *cis* entre los anillos le da forma de “vaso”) conectada a una unidad de espermidina a través de un ácido graso de cadena larga lineal (ω -hidroxiácido) empleado como separador. Suelen exhibir una amplia actividad biológica, pudiendo ser utilizados como antitumorales, antivirales, antifúngicos o inhibidores de las bombas de iones Na^+/K^+ y Ca^{2+} . Sobre el aislamiento y síntesis de ptilomicalinas, crambescidinas y otros compuestos relacionados, ver: (a) Delgado, J.; Noheda, P.; Pérez, R.; Candenas, M. L.; Pinto, F. M.; Jimeno, M. L.; Fort, D.; Pérez, N.; Blanco, D.; Herrero, D.; Gallardo, M. D. Compuestos Marinos Antagonistas de los Canales de Calcio para el Tratamiento de Enfermedades Cardiovasculares. P.C.T. WO 2012/069679 A1, 31/05/2012; (b) Delgado, J.; Noheda, P.; Pérez, R.; Candenas, M. L.; Pinto, F. M.; Jimeno, M. L.; Fort, D.; Pérez, N.; Blanco, D.; Herrero, D.; Gallardo, M. D. Procedimiento de Síntesis de Intermedios de Crambescidinas, de Cimipronidina y de sus Derivados. P.C.T. WO 2012/069680 A1, 31/05/2012; (c) Aron, Z. D.; Overman, L. E. *Chem. Commun.* **2004**, 253-265; (d) Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Rec.* **2003**, 3, 201-211; (e) Heys, L.; Moore, C. G.; Murphy, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 57-67; (f) Coffey, D. S.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4893-4903.

⁶ Sobre la biosíntesis y metabolismo de la arginina, ver: (a) Glansdorff, N.; Xu, Y. en Wendisch, V. F. *Amino Acid Biosynthesis*; Springer: Berlin, 2007. pp.: 219-257; (b) Cunin, R.; Glansdorff, N.; Piérard, A.; Stalon, V. *Microbiological Rev.* **1986**, 314-352.

⁷ Sobre la ruta biosintética de saxitoxina (STX), en la que sus dos agrupaciones guanidina polares provienen de arginina, ver: (a) Mihali, T. K.; Carmichael, W. W.; Neilan, B. A. *PLoS ONE* **2011**, 6, e14657; (b) Shimizu, Y. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1685-1698; (c) Shimizu, Y. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 257-262.

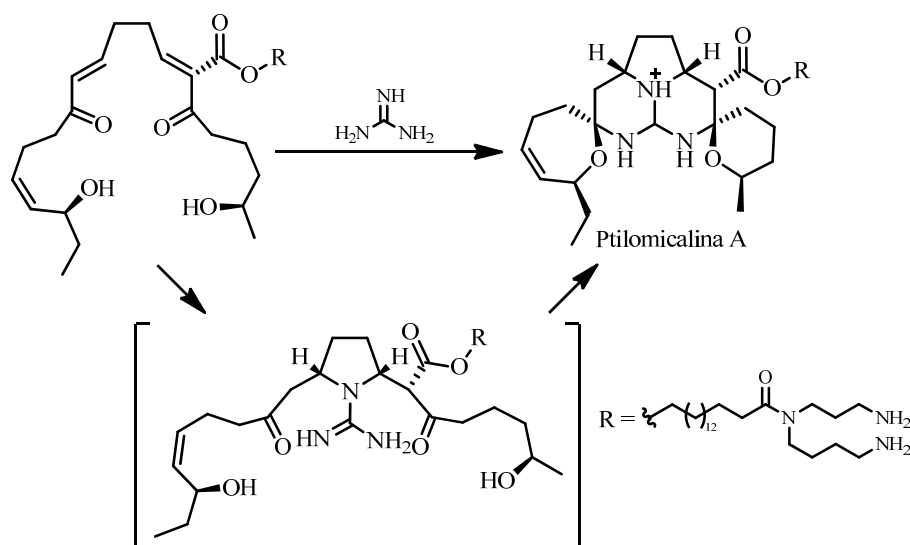
⁸ (a) A pesar de no estar claro el origen biogenético de la TTX (**1**), se postula que su grupo guanidinio, igual que en el caso de la STX, procede de un precursor de arginina. Para una discusión general sobre la biosíntesis de la TTX, ver: Chau, R.; Kalaitzis, J. A.; Neilan, B. A. *Aquatic Toxicology* **2011**, 104, 61-72; Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 827-830. (b) En nuestro grupo de investigación, se ha propuesto una ruta biosintética alternativa para la TTX a través de la ruta del shikimato, siendo el ácido shikímico el precursor del anillo carbonado ciclohexánico de la tetrodotoxina.



Clave: *adi* = ruta arginina desiminasa; *ast* = ruta arginina succinilasa; *adh* = ruta arginina oxidasa/deshidrogenasa/transaminasa; *arg* = ruta arginasa; *adc* = ruta arginina descarboxilasa; *cyd* = ornitina ciclodesaminasa; CP = carbamoilfosfato; CoA = coenzima A.

Esquema 2. (a) Representación esquemática de las principales interconexiones metabólicas de la biosíntesis de la arginina (sólo se muestran los intermedios clave); (b y c) Rutas biosintéticas de la saxitoxina (STX) propuestas por Shimizu y col. y por Neilan y col., respectivamente.

b) *No Procedentes de Arginina*, en los cuales los átomos de nitrógeno de la guanidina se incorporan vía aminación de otro tipo de sustrato carbonado, que pueden ser derivados de acetato, shikimato, terpenos o esteroides. Por ejemplo, la ruta biosintética propuesta para los alcaloides guanidínicos policíclicos aislados de algunas especies de esponjas marinas, entre los que se incluyen la ptilomicalina A, crambescidinas, crambescinas, ptilocaulinas, mirabilina y batzelladinas (todos ellos relacionados biogenéticamente, Figura 2), implica una doble adición conjugada de guanidina a una cadena de policétido (bis-enona) convenientemente funcionalizada (Esquema 3).⁹



Esquema 3. Ruta biosintética de la ptilomicalina A propuesta por Snider y col.

⁹ (a) Sobre la biosíntesis de la ptilomicalina A propuesta por Snider y col., extrapolable al resto de derivados de crambescidina, ver: Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2526-2528. (b) Para una clasificación general de alcaloides guanidínicos policíclicos como la ptilomicalina A, crambescidinas, crambescinas, ptilocaulinas, mirabilina y batzelladinas, ver: Referencias 5a y 5b.

2. TETRODOTOXINA Y ANÁLOGOS

La tetrodotoxina (TTX, **1**) es un alcaloide guanidínico con una potente actividad neurológica, que bloquea selectivamente los canales de sodio dependientes del voltaje, inhibiendo su función en la membrana plasmática de las células excitables del sistema neuromuscular.

La TTX (**1**) fue aislada por primera vez en 1909 de los ovarios de un pez globo del orden *Tetraodontidae*.¹⁰ Entre los miembros de este orden se ha detectado TTX, o alguno de sus análogos, en los tejidos de peces globo de los géneros: *Tetraodon* (*T. fahada*, *T. miurus* y *T. mbu*), *Fugu* (*F. flavidus*, *F. poecilonotus*, *F. niphobles*), *Arothron* (*A. nigropunctatus*), *Chelonodon ssp.* y *Takifugu* (*T. rubripes*).¹¹

Por otro lado, la TTX (**1**) también ha sido aislada de una amplia gama de organismos, tanto acuáticos como terrestres, *a priori* no relacionados directamente entre sí. Estos incluyen: otros peces (*Yongeichthys sp.*), algunos anfibios como salamandras (*Taricha spp.* y *Tariturus spp.*) y ranas (*Atelopus spp.* y *Brachycephalus spp.*), cefalópodos como el pulpo anillado de puntos azules (*Hapalochlaena maculosa*), equinodermos (*Astropecten sp.*), gastrópodos (*Nassarius spp.* y *Charonia spp.*), crustáceos (*Eriphia spp.* y *Carcinoscorpius spp.*), gusanos marinos (*Planocera spp.* y *Lineus spp.*), algas (*Jania spp.*) y dinoflagelatas.

¹⁰ (a) Tahara, Y. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1909**, 29, 587-625; Tahara, Y. *Biochem. Z.* **1911**, 30, 255-275. (b) Para una breve perspectiva histórica sobre el aislamiento de TTX, ver: Fuhrman, F. A. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 1-14. (c) Para nuevos métodos de aislamiento y purificación de tetrodotoxina, ver: Zhou, M.; Shum, F. H. K. System for Extracting Tetrodotoxin. US 6,478,966 B2, 12/11/2002.

¹¹ Para unas revisiones bibliográficas sobre la distribución y origen biológico de la TTX, ver: (a) Miyazawa, K.; Noguchi, T. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, 20, 11-33; (b) Yasumoto, T.; Nagai, H.; Yasumura, D.; Michishita, T.; Endo, A.; Yotsu, M.; Kotaki, Y. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 44-51. (c) Hanifi, C. T. *Mar. Drugs* **2010**, 8, 577-593.

La amplia distribución de TTX en organismos tan distintos, junto con la variación de la concentración de la toxina encontrada según el individuo, región y estación del año han llevado a proponer el origen bacteriano exógeno de la TTX. En este sentido, un cierto tipo de bacterias serían las responsables de la producción de TTX y después ésta se acumularía en los animales, bien porque la incorporen eventualmente en su dieta (vía cadena trófica), o bien porque actúen como anfitriones de dichos microorganismos de manera simbiótica.¹²

Se han identificado algunas especies bacterianas productoras de TTX (**1**) de los géneros: *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Alteromonas*, *Shewanella*, *Pasteurella*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Flavobacterium*.^{13,14} Recientemente, se han publicado dos patentes en las que se describe la producción de TTX de origen bacteriano en laboratorio, mediante el cultivo de la bacteria productora de TTX (*Vibrio*) a partir de su fuente natural, en una escala de 0.5 mg de TTX/L en 3 días.¹⁵

2.1. ESTRUCTURA DE TETRODOTOXINA (TTX)

A pesar de su pequeño tamaño molecular (PM = 319.27 u), la determinación de la estructura de la tetrodotoxina (**1**) resultó ser muy laboriosa debido a la elevada complejidad de su esqueleto y a sus inusuales propiedades químicas. Después de enormes esfuerzos, en 1964, los grupos de investigación de

¹² Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1211-1215.

¹³ Sobre las distintas especies de bacterias productoras de TTX identificadas, ver: (a) Matsumura, K. *Appl. Env. Microbiol.* **1995**, *61*, 3468-3470; (b) Yasumura, D.; Yotsu, M.; Michishita, T.; Endo, A.; Kotaki, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 793-795; (c) Noguchi, T.; Jeon, J. K.; Arakawa, O.; Sugita, H.; Deguchi, Y.; Shida, Y.; Hashimoto, K. *J. Biochem.* **1986**, *99*, 311-314; (d) Artículos citados en la referencia 11a.

¹⁴ Dos evidencias apoyan la hipótesis del origen bacteriano de la TTX: a) se han encontrado bacterias productoras de TTX en algunos de los animales que la contienen la toxina y b) se ha observado que los peces globo de acuicultura no presentan TTX, pero la acumulan cuando son alimentados con restos de peces globo productores de TTX.

¹⁵ (a) Yu, H. F. P.; Yu, F. C. Method of Biosynthesizing Tetrodotoxin. P.C.T. WO 2008/102253, 28/08/2008. (b) Strand, M.; Sundberg, P. Sustainable Method for Obtaining Tetrodotoxin. P.C.T. WO 2011/039268, 07/04/2011.

Goto,¹⁶ Tsuda¹⁷ y Woodward¹⁸ propusieron de manera independiente la misma estructura para la TTX (**1**) (Figura 3). También en 1964, el grupo de Mosher publica la determinación estructural de la TTX (C₁₁H₁₇N₃O₈) refiriéndose a ella, originalmente, con el nombre de tarichatoxina (toxina aislada de algunas salamandras del género *Taricha*).¹⁹ Posteriormente, la estereoquímica absoluta de la (-)-TTX ((-)-**1**) natural fue determinada inequívocamente por el análisis cristalográfico de difracción de rayos-X de uno de sus derivados.^{20,21}

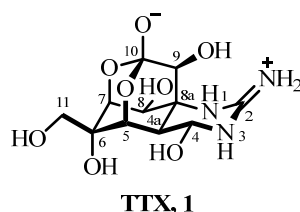


Figura 3. Estructura molecular de la tetrodotoxina (TTX, **1**).

La estructura de TTX (**1**) se caracteriza por poseer: a) un esqueleto de dioxadamantano funcionalizado por grupos hidroxilo sobre los carbonos C-6, C-8 y C-9 además de un hidroximetilo sobre C-6; b) una guanidina cíclica (C-2) que participa en la formación de un hemiaminal cíclico (C-4) y c) un ortoéster (C-10)

¹⁶ Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088.

¹⁷ Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 1357-1374.

¹⁸ Woodward, R. B. *Pure. Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74.

¹⁹ Mosher, H. S.; Fuhrman, F. A.; Buchwald, H. D.; Fischer, H. G. *Science* **1964**, *144*, 1100-1110.

²⁰ La estructura de (-)-TTX fue confirmada por difracción de rayos-X de su hidrobromuro derivado, ver: Furusaki, A.; Tomiie, Y.; Nitta, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3325-3331.

²¹ Para el estudio cristalográfico de otros derivados de TTX, ver: (a) Tsuda, K.; Tamura, C.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Amakasu, O.; Kawamura, M.; Ikuma, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 643-645; (b) Tsuda, K.; Tamura, C.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Amakasu, O.; Kawamura, M.; Ikuma, S. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1963**, *11*, 1473-1475; (c) Tomiie, Y.; Furusaki, A.; Kasami, K.; Yasuoka, N.; Miyake, K.; Haisa, M.; Nitta, I. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 2101-2104; (d) Referencia 18.

que muestra acidez ($\text{pK}_a = 8.7$) y constituye un *zwitterion* con la guanidina (Figura 3).

Dicha estructura contiene ocho centros estereogénicos contiguos, dos de ellos tetrasustituídos, C-6 (sp^3) y C-8a (sp^3), además de otros dos carbonos cuaternarios en las posiciones C-2 (sp^2) y C-10 (sp^3). También, cabe destacar como se concreta toda la sustitución del anillo de ciclohexano por la cara α de la molécula,²² a excepción de dos centros cuaternarios, C-6 y C-8a, que disponen un oxígeno y un nitrógeno, respectivamente, por la cara contraria.

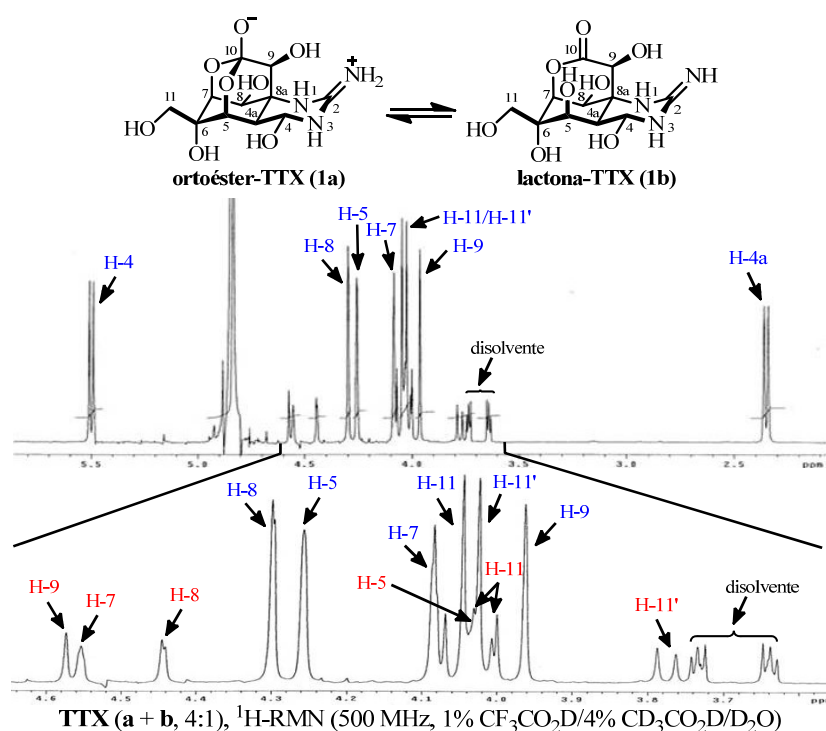


Figura 4. Espectro de ^1H -RMN de TTX que muestra la existencia del equilibrio tautomérico entre las formas ortoéster (**1a**, en color azul) y lactona (**1b**, en color rojo).

²² Se denominará cara α de la molécula de TTX a aquella por la cual se encuentran situados sus oxígenos (C-5)-O y (C-7)-O, de acuerdo a los establecido en el apartado *Nomenclatura* de la presente Tesis Doctoral.

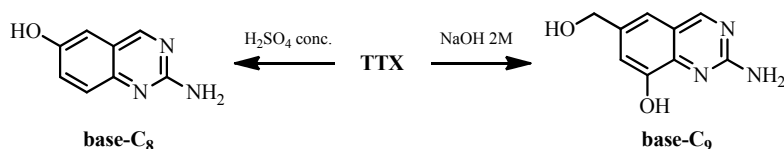
En disolución, la tetrodotoxina (TTX, **1**) presenta un equilibrio tautomérico entre el tautómero ortoéster-TTX (**1a**) y el tautómero lactona-TTX (**1b**).²³ Esta característica estructural se refleja, por ejemplo, en la elevada complejidad de su espectro de ¹H-RMN (Figura 4).²⁴

Por otro lado, la estructura cristalina de TTX (**1**) está constituida únicamente por el *zwitterion* del tautómero ortoéster (**1a**). Mientras que en estado sólido la TTX es indefinidamente estable (P.f. = 220 °C), en disolución sólo es estable a pH neutro y en ácidos diluidos, descomponiendo a niveles de pH superiores a 8.5 o inferiores a 3.²⁵ La TTX cristalina no se disuelve en disolventes orgánicos neutros, tal como acetona o DMSO,²⁶ es insoluble en agua y muy soluble en ácidos diluidos.²⁷

²³ La proporción de entre los tautómeros de ortoéster-TTX (**1a**) y lactona-TTX (**1b**) es variable (de [4:1] a [10:1], respectivamente) y depende del pH de la disolución ácida acuosa.

²⁴ (a) Habitualmente, los espectros de RMN de TTX (**1**) y sus análogos se registran a temperatura ambiente (25 °C) empleando CD₃CO₂D al 4% en D₂O como disolvente. Además, la adición del 1% CF₃CO₂D a dicho disolvente mejora la resolución de las señales de ¹H-RMN de las muestras. (b) Sobre las metodologías utilizadas en la detección y caracterización de TTX, ver: Noguchi, T.; Mahmud, Y. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, *20*, 35-50.

²⁵ La degradación de TTX (**1**) en condiciones básicas o ácidas drásticas conduce a los derivados de quinazolina conocidos como base-C₉ y base-C₈, respectivamente. Ver: (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Hirata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1045-1046; (b) Goto, T.; Kishi, Y.; Hirata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1244-1245; (c) Nachman, R. J. *Synthetic Approaches to Tetrodotoxin and Analogs*. Tesis Doctoral, Universidad de Stanford, 1981.



²⁶ Cuando la TTX se encuentra como un sólido amorfo es parcialmente soluble en DMSO.

²⁷ Las particulares características físico-químicas de la TTX (**1**), imponen fuertes limitaciones en la metodología utilizada para su modificación química y el aislamiento de

El grupo guanidinio tiene un $pK_a = 11.6$ y siempre se encuentra protonado a pH fisiológico (estando, como ya se ha indicado, estabilizado por resonancia). Por su parte, el ortoéster en C-10, con un $pK_a = 8.7$, coexiste con su forma protonada.

2.2. ANÁLOGOS NATURALES DE TETRODOTOXINA (TTX)

Hasta la fecha, han sido detectados y aislados de distintas fuentes naturales unas decenas de análogos de TTX (**1**) que presentan variaciones en la sustitución o estereoquímica de las posiciones C-4, C-5, C-6, C-9 y/o C-11.²⁸ De forma general estos derivados se pueden clasificar en estructuras de tipo ortoéster (Tabla 1), lactona (Tabla 2) y 4,9-anhidro (Tabla 3). Particularmente, cabe destacar el análogo chiriquitoxina (CTX) que contiene un resto glicina sobre C-11 y que ha sido aislado de ranas del género *Atelopus spp* (*Atelopus Chiriquiensis*) originaria de América Central.²⁹ Por otro lado, también cabe destacar el análogo 11-norTTX-(6S)-ol (**2a**) que fue aislado por primer vez del pez globo *Arothron nigropunctatus*³⁰ y que también se puede encontrar en ranas del género *Brachycephalus spp.* (*Brachycephalus Ephippium*) originarias del sureste de Brasil.³¹

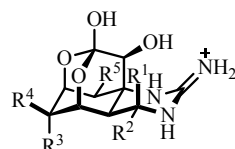
los productos de reacción. Normalmente, su aislamiento requiere el uso de disoluciones tampón y liofilización.

²⁸ Para una revisión bibliográfica sobre los derivados naturales de TTX, ver: (a) Yotsu-Yamashita, M. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, 20, 51-66; (b) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en Mori, K. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1999, Vol. 8. pp.: 480-485.

²⁹ Yotsu, M.; Yasumoto, T.; Kim, Y. H.; Naoki, H.; Kao, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3187-3190.

³⁰ Yotsu, M.; Hayashi, Y.; Khora, S. S.; Sato, S.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, 56, 370-371.

³¹ Pires, O. R. Jr.; Sebben, A.; Schwartz, E. F.; Morales, R. A. V.; Bloch, C. Jr.; Schwartz, C. A. *Toxicon*, **2005**, 45, 73-79.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
TTX (1)	H	OH	OH	CH ₂ OH	OH
4-<i>epi</i>-TTX	OH	H	OH	CH ₂ OH	OH
6-<i>epi</i>-TTX	H	OH	CH ₂ OH	OH	OH
11-desoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	OH
4-<i>epi</i>-11-desoxi-TTX	OH	H	OH	CH ₃	OH
TTX-8-<i>O</i>-hemisuccinato	H	OH	OH	CH ₂ OH	OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻
chiriquitoxina (CTX)	H	OH	OH	CH(OH)CH(NH ₃ ⁺)CO ₂ ⁻	OH
11-norTTX-(6<i>S</i>)-ol (2a)	H	OH	OH	H	OH
11-norTTX-(6<i>R</i>)-ol (2b)	H	OH	H	OH	OH
11-norTTX-6,6-diol	H	OH	OH	OH	OH
11-oxo-TTX	H	OH	OH	CH(OH) ₂	OH
ác. TTX-11-carboxílico	H	OH	OH	CO ₂ ⁻	OH

Tabla 1. Análogos de TTX con estructura de tipo ortoéster
(se representa la forma predominante a pH fisiológico).

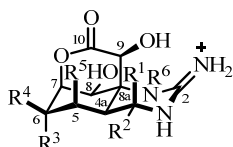
Los derivados 6-*epi*-TTX, 11-desoxi-TTX³² y los epímeros 11-norTTX-(6*R*)-ol (**2b**)³³ y 11-norTTX-(6*S*)-ol, (**2a**)³⁴ presentan un equilibrio tautomérico entre sus formas ortoéster y lactona similar al que se observa para la TTX (**1**). Las

³² Los análogos 6-*epi*-TTX y 11-desoxi-TTX fueron aislados de la salamandra *Cynops ensicauda*, ver: (a) Yotsu, M.; Iorizzi, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1990**, 28, 238-241; (b) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2344-2345.

³³ El análogo 11-norTTX-(6*R*)-ol (**2b**) fue aislado del pez globo *Fugu niphobles*, ver: Endo, A.; Khora, S. S.; Murata, M.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4127-4128.

³⁴ Ver: Referencia 30.

proporciones ortoéster/lactona para cada uno de ellos son dependientes del pH y en disolución ácida (4% $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}/\text{D}_2\text{O}$, 25 °C) suelen ser [6:4], [7:3], [7:3] y [3:2], respectivamente.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
TTX (1b) (lactona)	H	OH	OH	CH ₂ OH	OH	H
6-<i>epi</i>-TTX (lactona)	H	OH	CH ₂ OH	OH	OH	H
11-desoxi-TTX (lactona)	H	OH	OH	CH ₃	OH	H
11-norTTX-(6<i>S</i>)-ol (lactona)	H	OH	OH	H	OH	H
11-norTTX-(6<i>R</i>)-ol (lactona)	H	OH	H	OH	OH	H
11-norTTX-6,6-diol (lactona)	H	OH	OH	OH	OH	H
5-desoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₂ OH	H	H
5,11-didesoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	H	H
4-<i>epi</i>-5,11-didesoxi-TTX	OH	H	OH	CH ₃	H	H
1-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX	H	OH	OH	CH ₃	H	OH
5,6,11-tridesoxi-TTX	H	OH	H	CH ₃	H	H
4-<i>epi</i>-5,6,11-tridesoxi-TTX	OH	H	H	CH ₃	H	H

Tabla 2. Análogos de TTX con estructura de tipo lactona (se representa la forma predominante a pH fisiológico).

En el caso de los derivados 4-*epi*-TTX,³⁵ 4-*epi*-11-desoxi-TTX, 11-oxo-TTX (aldehído hidratado)³⁶ y chiriquitoxina (CTX, que contiene el resto glicina sobre C-11)³⁷ no se observa ningún equilibrio tautomérico (4% CD₃CO₂D/D₂O, 25 °C) y únicamente se aíslan sus formas ortoéster. Por otra parte, han sido aislados varios análogos de estructura tipo 5-desoxi-7,10-lactona en los que no se puede formar el ortoéster en C-10, tales como: *N*-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX (único derivado *N*-hidroxilado de TTX conocido),³⁸ 5,6,11-tridesoxi-TTX,³⁹ 4-*epi*-5,6,11-tridesoxi-TTX y 5-desoxi-TTX.⁴⁰

Los productos de deshidratación 4,9-anhidro-TTX, 4,9-anhidro-6-*epi*-TTX y 4,9-anhidro-11-desoxi-TTX se caracterizan por tener un esqueleto de tipo ortoéster con un puente 4,9-epoxi (Tabla 3).

En general, el puente 4,9-epoxi estabiliza la forma ortoéster de las estructuras 4,9-anhidro que, a diferencia de lo observado para la TTX, no se encuentra en equilibrio con su tautómero tipo lactona.

³⁵ Los derivados 4-*epi*-TTX, 4,9-anhidro-TTX y ácido tetrodónico se aíslan, junto con la TTX, de los peces globo *Takifugu (Fugu) pardalis* y *Takifugu poecilonotus*, ver: Nakamura, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1985**, 23, 271-276.

³⁶ El análogo 11-oxo-TTX fue aislado del pez globo *Arothron nigropunctatus*, ver: Khora, S. S.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4393-4394.

³⁷ Ver: Referencia 29.

³⁸ El análogo *N*-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX fue aislado de la salamandra *Taricha granulosa*, ver: Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 827-830.

³⁹ El análogo 5,6,11-tridesoxi-TTX fue aislado del pez globo *Fugu poecilonotus*, ver: Yotsu-Yamashita, M.; Yamagishi, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9329-9332.

⁴⁰ Los análogos 4-*epi*-5,6,11-tridesoxi-TTX y 5-desoxi-TTX fueron aislados del pez globo *Fugu poecilonotus*, ver: Yotsu-Yamashita, M.; Schimmele, B.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 961-963.

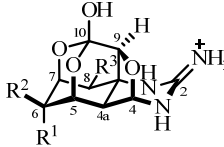
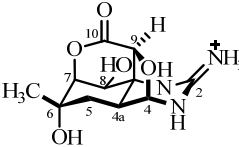
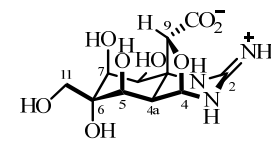
			
	4,9-anhidro-5,11-didesoxi-TTX	ácido tetrodónico	
	R ¹	R ²	R ³
4,9-anhidro-TTX	OH	CH ₂ OH	OH
4,9-anhidro-6-<i>epi</i>-TTX	CH ₂ OH	OH	OH
4,9-anhidro-11-desoxi-TTX	OH	CH ₃	OH
4,9-anhidro-TTX-8-<i>O</i>-hemisuccinato	OH	CH ₂ OH	OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻
4,9-anhidro-TTX-11-<i>O</i>-hemisuccinato	OH	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻	OH

Tabla 3. Análogos de TTX con estructura de tipo 4,9-anhidro (se representa la forma predominante a pH fisiológico).

Esta diferencia de estabilidad estructural se refleja, por ejemplo, en la menor complejidad del espectro de ¹H-RMN de la 4,9-anhidro TTX (Figura 5) con respecto al de la TTX (Figura 4).

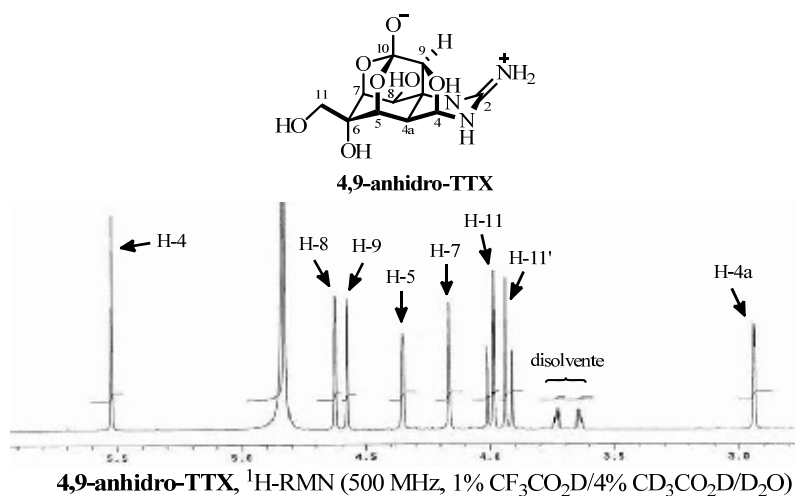


Figura 5. Espectro de ¹H-RMN de la 4,9-anhidro-TTX.

El ácido tetrodónico (o tetrodoico, Tabla 3)⁴¹ es la única estructura de tipo 4,9-anidro que presenta la configuración contraria a la TTX en C-9, y como consecuencia de dicha estereoquímica no es posible la formación del ortoéster entre el grupo carboxilato en C-10 y los hidroxilos de C-5 y C-7.

Por último, debemos señalar que tanto la 4-*epi*-TTX como la 4,9-anhidro-TTX se equilibran con la TTX en un medio acuoso (TFA-*d*₄ 4%).⁴²

2.3. DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE TETRODOTOXINA (TTX)⁴³

2.3.1. MODIFICACIONES SOBRE C-4

El tratamiento de TTX (**1**) con una disolución alcohólica de HCl conduce al 4-alcoxi derivado correspondiente.^{44,45} Por otro lado, la 4-amino-TTX se ha obtenido a partir de la reacción de TTX (**1**) y amoníaco⁴⁶ y la 4-desoxi-TTX, a través de una hidrogenación catalizada por platino.⁴⁷ En todos los casos se mantiene la estereoquímica del producto natural en C-4 (Esquema 4).

⁴¹ (a) Ver: Referencia 35. (b) Además de obtenerse del pez globo, el ácido tetrodónico se encuentra en los gusanos marinos *Cephalothrix linearis* y *Planocera multitentaculata*, ver: Noguchi, T.; Ali, A. E.; Arakawa, O.; Miyazawa, K.; Kanoh, S.; Shida, Y.; Nishio, S.; Hashimoto, K. *Toxicon* **1991**, 29, 845-855.

⁴² Ver: Referencia 35.

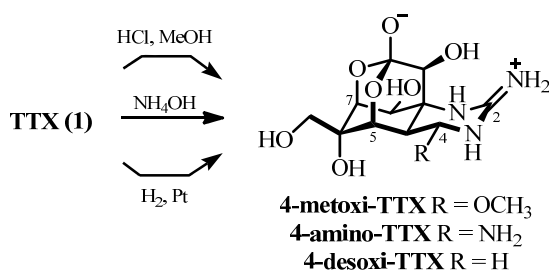
⁴³ Para una revisión bibliográfica sobre la química de TTX, ver: (a) Yotsu-Yamashita, M. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, 20, 51-66; (b) Yotsu-Yamashita, M.; Yasumsoto, T. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **1996**, 15, 81-90; (c) Mosher, H. S. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 32-43; (d) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en Mori, K. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1999, Vol. 8. pp.: 480-485; (e) Noheda, P.; Tabarés, N. Dimethano-[1,3]dioxocino[6,5-D]pyrimidine-spiro Derivatives, Process for their Synthesis and Uses Thereof. P.C.T. WO 2008/012361 A2, 31/01/2008.

⁴⁴ Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2059-2088.

⁴⁵ Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, 12, 1357-1374.

⁴⁶ Deguchi, T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1967**, 267-278.

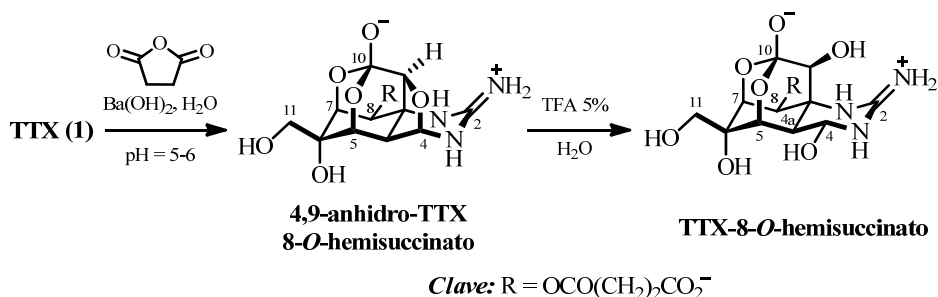
⁴⁷ Narahashi, T.; Moore, J. W.; Poston, R. N. *Science* **1967**, 156, 976-978.



Esquema 4. Modificaciones sobre la posición C-4 de la TTX (1).

2.3.2. MODIFICACIONES SOBRE C-8

El tratamiento de TTX (1) con anhídrido succínico en una disolución acuosa de Ba(OH)₂ (pH = 5-6)⁴⁸ da lugar al 4,9-anhidro-TTX-8-*O*-hemisuccinato como producto mayoritario (Esquema 5),⁴⁹ esterificando selectivamente el hidroxilo secundario de C-8. La hidrólisis del puente 4,9-epoxi con TFA 5% acuoso proporciona el correspondiente TTX-8-*O*-hemisuccinato.



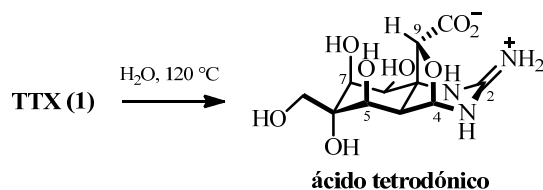
Esquema 5. Modificaciones de la posición C-8 de la TTX (1).

⁴⁸ Metodología establecida por el grupo de Keana, ver: Strong, P. N.; Keana, J. F. W. *Bioorg. Chem.* **1976**, 5, 255-262. En este artículo, se determina que el producto mayoritario de la succinación de TTX (1) en dichas condiciones es el 11-*O*-hemisuccinato de la 4,9-anhidro-TTX (posteriormente ha sido reasignado a su regioisómero 8-*O*-hemisuccinato, ver: Referencia 43a).

⁴⁹ Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 1688-1696.

2.3.3. MODIFICACIONES SOBRE C-9

El ácido tetrodónico es obtenido al calentar a reflujo una disolución de TTX (1) en agua (Esquema 6).⁵⁰ Si el agua empleada es agua deuterada, el deuterio es incorporado en C-9. El ácido tetrodónico presenta un puente 4,9-anhidro, sin que se haya establecido ninguna propuesta mecanística acerca de la inversión de la configuración de C-9.⁵¹



Esquema 6. Modificaciones de la posición C-9 de la TTX (1).

2.3.4. MODIFICACIONES SOBRE C-11

2.3.4.1. ESTERIFICACIÓN DIRECTA DE C-11

La esterificación de TTX (1) con *N*-(4azido-2-nitrofenil)- β -alanina tiene lugar selectivamente sobre el hidroxilo primario de C-11,⁵² sin observarse la formación del puente 4,9-epoxi. Sin embargo, la reacción de TTX y ácido fórmico o anhídrido succínico (*p*-TsOH/CH₃CN) conduce a los correspondientes ésteres sobre C-11 en su forma 4,9-anhidro: a) 11-formil-4,9-anhidro-TTX,⁵³ cuya hidrólisis básica conduce a la 4,9-anhidro-TTX con buen rendimiento y b) 4,9-

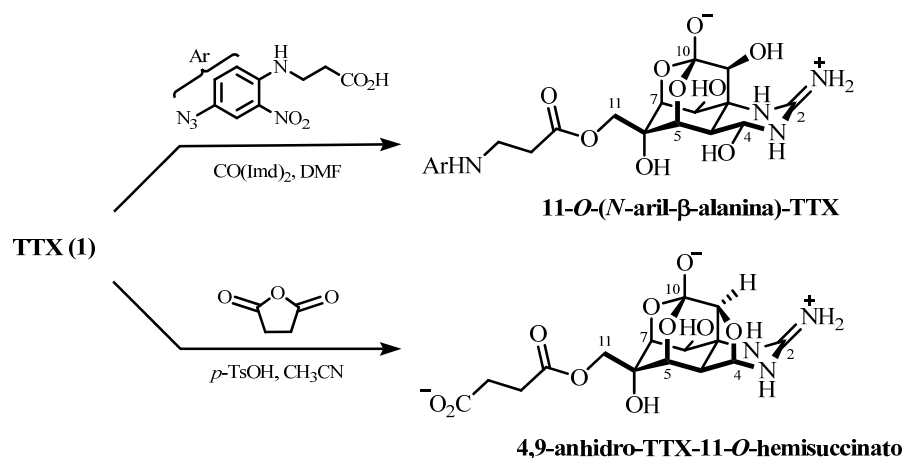
⁵⁰ Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2059-2088.

⁵¹ El ácido tetrodónico (9*R*) es el único análogo natural de TTX (9*S*) que presenta la estereoquímica contraria en la posición C-9.

⁵² Guillory, R. J.; Rayner, M. D.; D'arrigo, J. S. *Science* **1977**, 196, 883-885.

⁵³ Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, 12, 1357-1374.

anhidro-TTX-11-*O*-hemisuccinato,⁵⁴ pudiéndose recuperar la TTX mediante su hidrólisis con TFA 5% (Esquema 7).



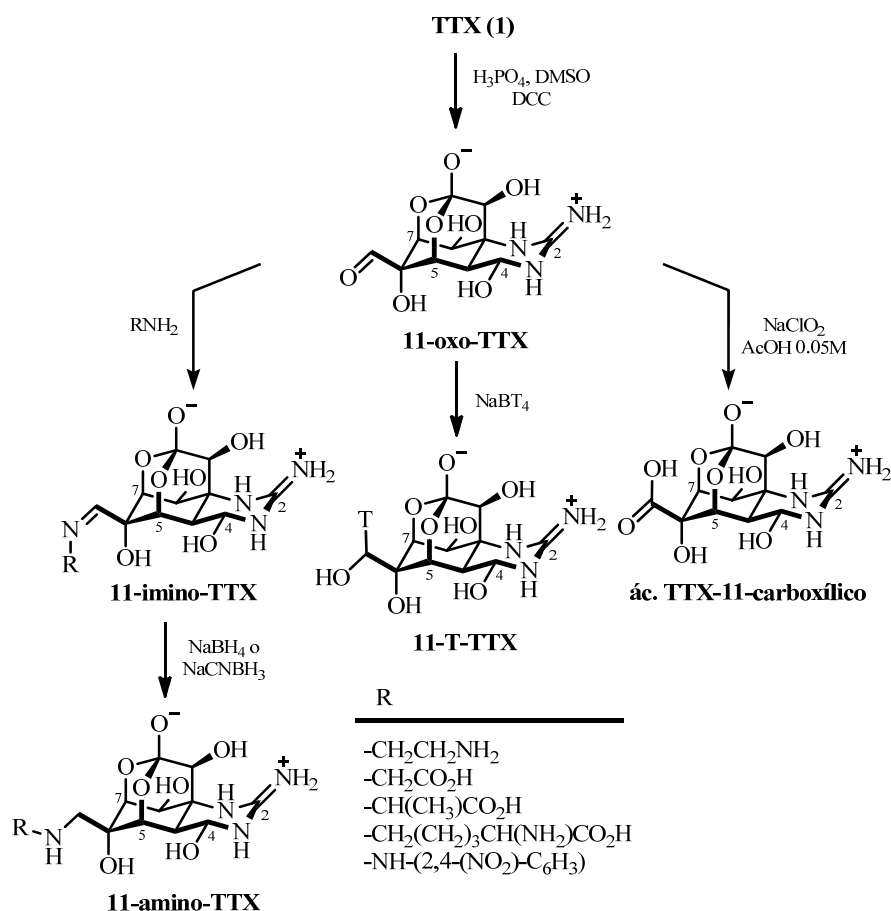
Esquema 7. Esterificación de la posición C-11 de la TTX (1).

2.3.4.2. DERIVADOS DE 11-OXO-TTX

La preparación del aldehído sobre la posición C-11 por oxidación de Pfitzner-Moffatt (DMSO/H₃PO₄/DCC) de la TTX (1),⁵⁵ da acceso a varios 11-análogos de TTX de interés.

⁵⁴ Metodología establecida por el grupo de Keana, ver: Strong, P. N.; Keana, J. F. W. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 255-262. En este artículo, se determina que el producto mayoritario de la succinación de TTX (1) en dichas condiciones es el 11-*O*-hemisuccinato de la 4,9-anhidro-TTX (posteriormente ha sido re-asignado a su regioisómero 8-*O*-hemisuccinato, ver: Referencia 43a).

⁵⁵ Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *104*, 617-625.



Esquema 8. Derivados de 11-oxo-TTX

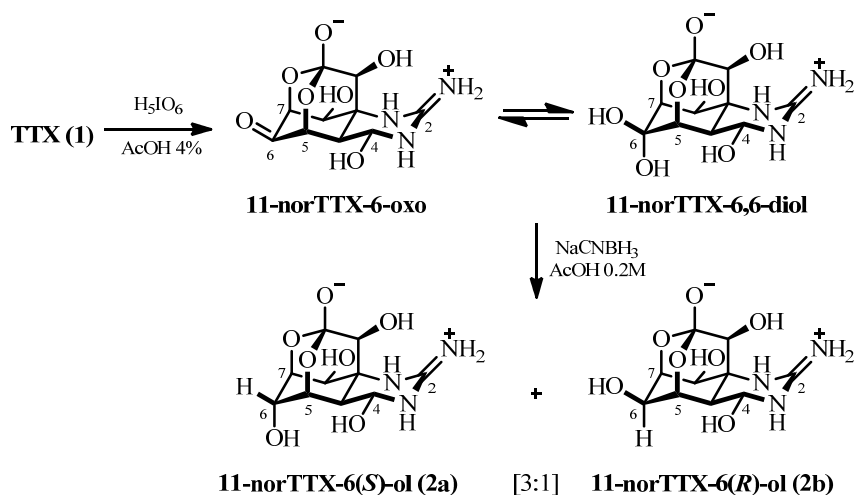
Por otro lado, el tratamiento de 11-oxo-TTX con una amina sustituida, seguida de la reducción (NaBH_4 o NaCNBH_3) de la base de Schiff resultante, proporciona el correspondiente 11-amino derivado (Esquema 8). La incorporación de aminas o aminoácidos marcados radiactivamente con tritio permite obtener 11-T-amino-TTX.⁵⁶

⁵⁶ (a) Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *104*, 617-625. (b) Bontemps, J.; Cantineau, R.; Grandfils, C.; Leprince, P.; Dandrifosse, G.; Shoffeniels, E. *Anal. Biochem.* **1984**, *139*, 149-157.

Por otra parte, la reducción de dicho aldehído con borohidruro sódico tritiado (NaBT_4) conduce a la TTX específicamente marcada en C-11,⁵⁷ mientras que su oxidación con NaClO_2 da lugar al correspondiente ácido carboxílico en C-11 (Esquema 8).

2.3.5. MODIFICACIONES SOBRE C-6. DERIVADOS DE NOR-TTX

La ruptura oxidativa de la agrupación 6,11-glicol de la TTX con H_5IO_6 genera la cetona 11-norTTX, liberando formaldehído (Esquema 9).⁵⁸ Este 6-oxo derivado se obtiene mayoritariamente hidratado como una mezcla en equilibrio entre sus formas ortoéster y lactona (cuya proporción depende del pH del medio).



Esquema 9. Derivados de 11-norTTX

⁵⁷ Wu, B. Q.; Yang, L.; Kao, C. Y.; Levinson, S. R.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1996**, *34*, 407-416.

⁵⁸ (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088. (b) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 1357-1374.

A partir de norTTX han sido preparados algunos cetales, aminaes, hemiaminaes, oximas y aminaes, todos ellos con bajos rendimientos.⁵⁹ Además, se han obtenido los alcoholes epímeros 11-norTTX-6(*S*)-ol (**2a**)⁶⁰ y 11-norTTX-6(*R*)-ol (**2b**)⁶¹ en una proporción [3:1], respectivamente, por la reducción de 11-norTTX-6,6-diol con NaCNBH₃ (Esquema 9).⁶²

Al igual que la TTX, también la 4,9-anhidro-TTX es oxidada por el peryodato para dar lugar a la 11-nor-4,9-anhidro-TTX-6,6-diol,⁶³ que no muestra un equilibrio ortoéster lactona. Una hidrólisis ácida posterior conduciría a la 11-norTTX-6-oxo.

2.3.6. DERIVADOS DE 6,11-ISOPROPILIDEN-TTX

En la elucidación estructural de la TTX (**1**) llevada a cabo por el grupo de Woodward⁶⁴ fue clave la preparación de los 6,11-isopropiliden derivados cristalinos denominados hidroclouros de Gougoutas⁶⁵ y Rajappa⁶⁶ (Figura 6). El primero de ellos, que presenta el hidroxilo sobre C-4 metilado, se forma al tratar la TTX con una mezcla anhidra de MeOH/acetona/HCl. Sin embargo, en ausencia de metanol, es decir, cuando la TTX (**1**) se trata sólo con acetona anhidra y HCl, se obtiene el 6,11-acetal que posee un esqueleto 4,9-anhidro.

⁵⁹ a) Angelides, K. J. *Biochem.* **1981**, 20, 4107-4118. (b) Chicheportiche, R.; Balerna, M.; Lombet, A.; Romey, G.; Lazdunsky, M. *J. Biol. Chem.* **1979**, 254, 1552-1557.

⁶⁰ Ver: Referencia 30.

⁶¹ Ver: Referencia 33.

⁶² Pavelka, L. A.; Fuhrman, F. A.; Mosher, H. S. *Heterocycles* **1982**, 17, 225-230.

⁶³ Nachman, R. J.; Mosher, H. S. *Heterocycles* **1985**, 21, 3055-3060.

⁶⁴ Woodward, R. B. *Pure. Appl. Chem.* **1964**, 9, 49-74.

⁶⁵ La hidrólisis (DCl, D₂O) del hidroclouro de Gougoutas da lugar a una mezcla [3:1] de TTX y 4,9-anhidro-TTX, respectivamente.

⁶⁶ La metilación (Me₂SO₄/MeI) del hidroclouro de Rajappa conduce al *O*-metil derivado de C-10, lo que evita la formación del típico *zwitterion* con la guanidina.

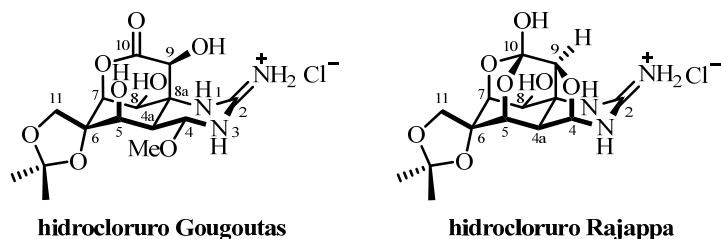
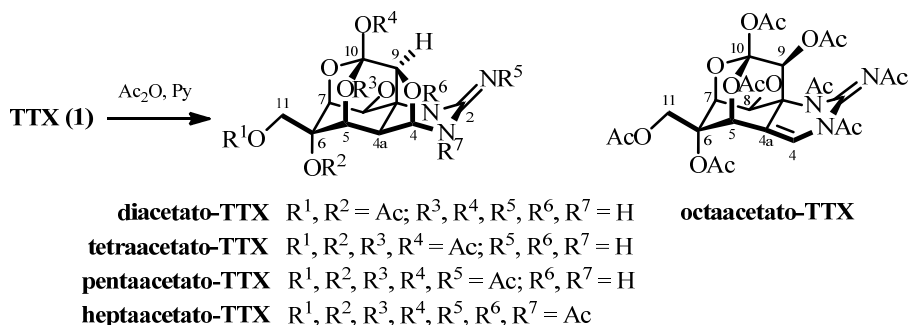


Figura 6. Derivados de 6,11-isopropiliden-TTX

2.3.7. ACETALIZACIÓN DE TTX

La acetalización de TTX (**1**) ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) conduce a una serie de acetatos (di-, tetra-, penta- y hepta-) que presenta un esqueleto básico de 4,9-anhidro-TTX (Esquema 10).⁶⁷ Aparentemente, el puente 4,9-epoxi es lo primero en formarse, a continuación se acetilan secuencialmente los hidroxilos de C-11, C-6, C-8 y C-10 y por último los nitrógenos de la guanidina NH_2 , N-1 y N-3 (en este orden). Forzando las condiciones se detecta la formación de un octaacetato en el que se ha eliminado el grupo oxigenado sobre C-4 para generar el doble enlace $\Delta^{4,4a}$.



Esquema 10. Acetilación de TTX (**1**).

⁶⁷ (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088. (b) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, R.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1964**, *12*, 1357-1374. (c) Woodward, R. B. *Pure. Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74.

Se supone que la hidrólisis de los distintos grupos acetilo tiene lugar en el orden contrario al que han sido introducidos. Así por ejemplo, los derivados di- y tetraacetilados han sido hidrolizados en presencia de NH_4OH o Et_3N liberando 4,9-anhidro-TTX.

3. RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE TTX

La tetrodotoxina (TTX, **1**) es una neurotoxina que bloquea selectivamente los canales de sodio dependientes del voltaje, inhibiendo el transporte de los iones Na^+ a través de la membrana de las neuronas y otras células excitables. Por otra parte, junto con la saxitoxina (STX), la TTX (**1**) ha sido empleada como herramienta indispensable en neurofisiología para identificar y caracterizar estructural y funcionalmente las distintas isomorfias de dichos canales iónicos.^{68,69}

La modificación química de TTX está extremadamente limitada debido a su compleja estructura y a sus inusuales propiedades químicas. Por ello, la

⁶⁸ (a) *Tetrodotoxin, Saxitoxin and the Molecular Biology of the Sodium Channel*; Kao, C. Y.; Levinson, S. R. Eds.; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1986**, *479*, 1-445. (b) Anger, T.; Madge, D. J.; Mulla, M.; Riddall, D. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 115-137. (c) Hucho, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 39-50. (d) Catterall, W. A. *Physiol. Rev.* **1992**, *72*, S15-S48. (e) Narahashi, T. *Physiol. Rev.* **1974**, *54*, 813-889.

⁶⁹ Sobre la estructura y función de los canales de sodio dependientes del voltaje, ver: (a) Seda, M.; Pinto, F. M.; Wray, S.; Cintado, C. G.; Noheda, P.; Buschmann, H.; Cadenas, M. L. *Biol. Reprod.* **2007**, *77*, 855-863; (b) Cadenas, M. L.; Seda, M.; Noheda, P.; Buschmann, H.; Cintado, C. G.; Martín, J. D.; Pinto, F. M. *Eur. J. Pharm.* **2006**, *541*, 9-16; (c) Buschmann, H.; Noheda, P.; Vela, J. M.; Cadenas, M. L. Use of Sodium Channel Blockers for the Treatment of Preterm Labor. European Patent Application. EP1844781 A1, 17/10/2007; (d) Hargus, N. J.; Patel, M. K. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2007**, *16*, 635-646; (e) Catterall, W. A.; Goldin, A. L.; Waxman, S. G. *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57*, 397-409; (f) Yu, F. H.; Catterall, W. A. *Genome Biol.* **2003**, *4*, 207.1-207.7; (g) Goldin, A. L. *Ann. Rev. Physiol.* **2001**, *63*, 871-894; (h) Catterall, W. A. *Neuron* **2000**, *26*, 13-25; (i) Marban, E.; Yamagishi, T.; Tomaselli, G. F. *J. Physiol.* **1998**, *508*, 647-657; (j) Hanck, D. A.; Fozzard, H. A. en Chung, S. H.; Andersen, O. S.; Krishnamurthy, V. *Biological Membrane Ion Channels: Dynamics, Structure and Applications*; Springer: New York, 2006. pp.: 219-240; (j) Ion Channels, Transmitters, Receptors & Disease; Neuromuscular Disease Center. Washington University; <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/chan.html> (consultado 15 de Enero de 2012).

relación estructura-actividad de la TTX ha sido estudiada a través de sus análogos naturales y algunos derivados semisintéticos del producto natural (Tabla 4).⁷⁰

Compestos	IC ₅₀ (nM) ^a	K _d (nM) ^b	ED ₅₀ (nM) ^c
TTX (1)	13.7 ± 1.5	1.8 ± 0.1	4.6 ± 0.7
chiriquitoxina	6.9 ± 1.9	1.0 ± 0.1	---
11-oxo-TTX	11.6 ± 1.8	1.5 ± 0.2	---
11-norTTX-6.6-diol	13.7 ± 1.1	1.6 ± 0.1	---
11-norTTX-6(S)-ol (2a)	161 ± 25	23 ± 1	---
11-norTTX-6(R)-ol (2b)	186 ± 25	31 ± 3	---
11-desosi-TTX	279 ± 38	37 ± 2	270 ± 74
6- <i>epi</i> -TTX	295 ± 35	39 ± 3	---
4- <i>epi</i> -TTX	384 ± 45	68 ± 10	---
4,9-anhidro-TTX	1142 ± 256	180 ± 11	---
TTX-8-O-hemisuccinato	2553	> 380	---
ác. TTX-11-carboxílico	> 3000	> 2300	---
ác. tetrodónico	> 3000	> 3600	---
5,6,11-tridesoxi-TTX	---	> 5000	---
8,11-didesoxi-TTX	---	---	9300 ± 3300

^a Los valores IC₅₀ (concentración requerida para inhibir al 50% la actividad) se obtuvieron mediante experimentos electrofisiológicos [Ref. 70a,c]. ^b Las constantes de disociación (K_d) fueron estimadas a partir de los datos recogidos en los ensayos de unión competitiva de los análogos de TTX y T-STX con los canales Na_v1.4 de la membrana sináptica de cerebro de rata [Ref. 70b]. ^c Con ED₅₀ (dosis de ligando que produce el 50% de la respuesta efectiva máxima) se midió la actividad inhibitoria de la citotoxicidad de veratridina y ouabaina en neuroblastomas de ratón [Ref. 72].

Tabla 4. Actividad biológica de análogos de TTX.

⁷⁰ Para unas discusiones generales sobre la relación estructura-actividad de TTX, ver: (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en Mori, K. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1999, Vol. 8. pp.: 480-485; (b) Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 1688-1696; (c) Kao, C. Y. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, 479, 52-67.

Estos estudios han revelado que el grupo guanidinio ($pK_a = 11.6$), junto con el hemiaminal (C-4)-OH, el ortoéster de C-10 ($pK_a = 8.7$) y el grupo hidroxilo en C-9 son esenciales, mientras que los grupos hidroxilo de C-6 y C-11 pueden ser modificados sin una pérdida significativa de la actividad biológica (Figura 7).⁷¹ Recientemente, la síntesis total de 8,11-didesoxi-TTX, el primer 8-desoxi análogo de TTX (no natural), ha permitido evidenciar la importante contribución del grupo hidroxilo sobre C-8 en el mantenimiento de la actividad (Tabla 4).⁷²

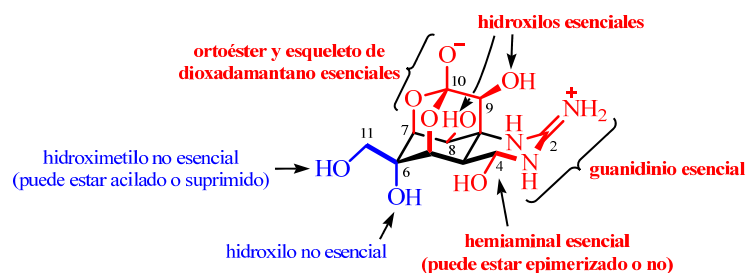


Figura 7. Relación estructura-actividad de la TTX (**1**) (en color rojo se muestran los grupos esenciales y en azul los no esenciales para su actividad).

La TTX (**1**) es una de las toxinas no peptídicas más potentes que se conocen, 10.000 veces más mortal que el cianuro.⁷³ La intoxicación, que puede provocar la muerte por parálisis del sistema neuromuscular y, en consecuencia,

⁷¹ Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 251-257.

⁷² Yotsu-Yamashita, M.; Urabe, D.; Asai, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Toxicon* **2003**, *42*, 557-560.

⁷³ Sobre la toxicidad de la TTX (**1**), ver: (a) Patockaa, J.; Stredab, L. *Brief Review of Natural Nonprotein Neurotoxins*; *ASA Newsletter* **2002**, 2(89); Applied Science and Analysis, Inc.; <http://www.asanltr.com/newsletter/02-2/articles/Neurotoxins.htm> (consultado 16 de Enero de 2012); (b) Benzer, T. I. *Toxicity, Tetrodotoxin*; eMedicine.com; <http://emedicine.medscape.com/article/818763-overview> (consultado 16 de Enero de 2012).

por fallo respiratorio, se puede producir por ingestión,⁷⁴ inhalación o inoculación de la toxina, siendo su dosis letal (LD₅₀)⁷⁵ en ratas de 8 µg/Kg, si es inyectada, o 30 µg/Kg, cuando es ingerida. La TTX (**1**) inhalada también resulta ser extremadamente tóxica, observándose un valor LD₅₀ en humanos de cerca de 2 µg/Kg.

4. BIOSÍNTESIS DE TETRODOTOXINA (TTX)

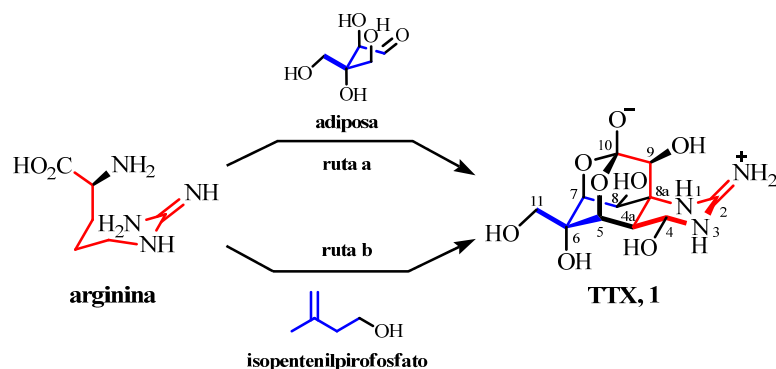
Hasta la fecha, poco se sabe de la biosíntesis de la tetrodotoxina. Todavía no se ha conseguido identificar ninguna de las posibles enzimas implicadas en su preparación, por lo que las especulaciones realizadas sobre su origen biogenético están apoyadas en las particularidades estructurales de los distintos derivados naturales de TTX que se han conseguido aislar, así como en las rutas biosintéticas conocidas de productos naturales con estructuras guanidínicas como es el caso de la saxitoxina (STX).⁷⁶

De forma análoga a lo propuesto para otros alcaloides guanidínicos, como la saxitoxina (STX), la biosíntesis de la tetrodotoxina (TTX, **1**) implicaría la participación de una arginina, precursora del grupo guanidinio, y una unidad carbonada de cinco miembros derivada de algún aminoácido, isopropenoide, shikimato, o carbohidrato ramificado (Esquema 11).

⁷⁴ De hecho, la intoxicación alimentaria por el consumo de algunas especies de pez globo de la familia *Tetraodontidae* es frecuente en Japón, donde el *fugu* es un plato tradicional muy apreciado. La TTX (**1**) se concentra mayoritariamente (a niveles letales) en las gónadas e hígado de dichos peces, los cuales son inmunes al efecto de la toxina debido a una mutación de sus canales Na_v, ver: Soong, T. W.; Venkatesh, B. *Trends Gen.* **2006**, *22*, 621-626.

⁷⁵ En toxicología se denomina LD₅₀ (dosis semiletal) a aquella dosis de una sustancia que resulta mortal para la mitad de un conjunto de animales de prueba, es decir, aquella dosis que tiene una probabilidad de 50% de ser letal.

⁷⁶ (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. en Mori, K. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 1999, Vol. 8. pp.: 480-485. (b) Chau, R.; Kalaitzis, J. A.; Neilan, B. A. *Aquatic Toxicology* **2011**, *104*, 61-72. (c) Kalaitzis, J. A.; Chau, R.; Kohli, G. S.; Murray, S. A. Neilan, B. A. *Toxicon* **2010**, *56*, 244-258.



Esquema 11. Ruta biosintética de TTX propuesta por Shimizu y col.

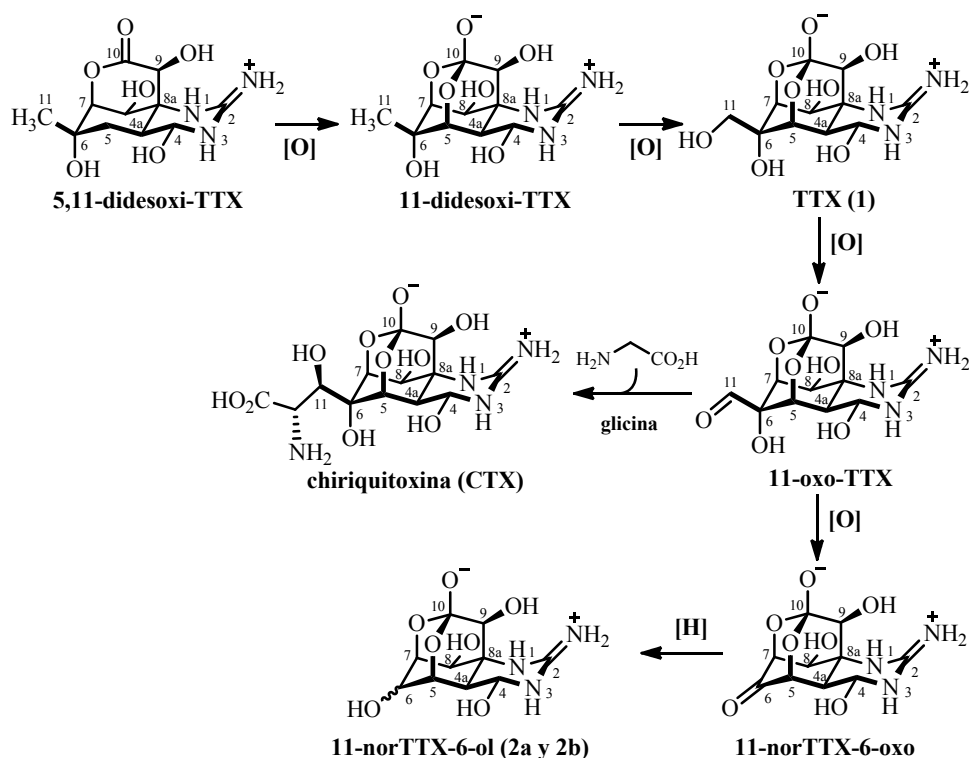
Las variaciones estructurales observadas entre los derivados 11-desoxi-TTX, 11-norTTX-6(*S*)-ol (**2a**), 11-norTTX-6(*R*)-ol (**2b**), 11-oxo-TTX, y chiriquitoxina (CTX), que se limitan a distintos grados de oxidación o sustitución de las posiciones C-6 y C-11, son compatibles con las dos rutas biosintéticas alternativas que parten de la arginina planteadas por Shimizu y col,⁷⁷ que se muestran en el Esquema 11.

Sin embargo, el aislamiento de análogos de TTX que carecen de algún grupo oxigenado sobre su esqueleto ciclohexánico como la 1-hidroxi-5,11-desoxi-TTX,⁷⁸ parece indicar que la TTX (**1**) procede de una oxidación progresiva de un sistema alicíclico accesible por condensación de una arginina con un isopropenoide tipo isopentenilpirofosfato, tal como sugirió Yasumoto y col.⁷⁹ (Esquema 12), y excluye que el origen del fragmento de cinco carbonos sea un carbohidrato ramificado (Esquema 11).

⁷⁷ Shimizu, Y.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3625-3631.

⁷⁸ Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827-830.

⁷⁹ (a) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909. (b) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Endo, A.; Murata, M.; Naoki, H. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 505-508. (c) Yasumoto, T.; Yotsu, M.; Murata, M.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2344-2345.



Esquema 12. Ruta biosintética de TTX y análogos propuesta por Yasumoto y col.

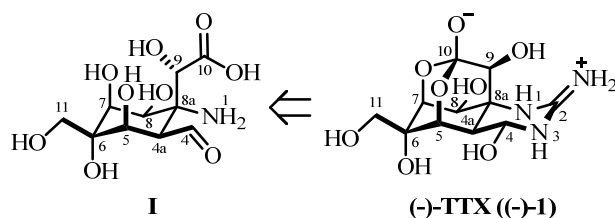
5. SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA (TTX)⁸⁰

Tanto por su singular estructura química como por su interesante actividad biológica, son muchos los grupos de investigación que han abordado la síntesis de tetrodotoxina (TTX, **1**). Sin embargo, debido a su elevada complejidad estructural, hasta la fecha, sólo el grupo de Kishi en 1972 y más recientemente los laboratorios de Isobe en 2003 y 2004, Du Bois en 2003 y Sato en 2005, han

⁸⁰ (a) Todas las síntesis de TTX que aparecen en la presente sección serán desarrolladas completamente en el *Anexo A*, recogido en el CD adjunto a esta Tesis Doctoral. (b) Todas las estructuras e intermedios que aparecen en esta sección se numerarán de acuerdo con la numeración establecida para (–)-TTX ((–)-**1**) en el apartado de *Nomenclatura*.

completado con éxito la síntesis total del producto natural (el primero y el último en su forma racémica). Además, el grupo de Sato en 2008 y 2010 por un lado y el grupo de Alonso en 2010 por otro, completaron la síntesis formal de la tetrodotoxina con la preparación de un intermedio de la síntesis total propuesta por Sato en 2005 (el primero de ellos en su forma enantioméricamente pura y el segundo como un racémico).

La mayoría de las aproximaciones sintéticas a la TTX (**1**) descritas en la literatura se basan en una estrategia inicial común que consiste en preparar el anillo de ciclohexeno completamente sustituido **I** (Esquema 13), esqueleto carbonado que contiene siete centros estereogénicos contiguos (dos de ellos cuaternarios, C-6 y C-8a), antes de instalar los grupos polares guanidina y ortoéster ácido.



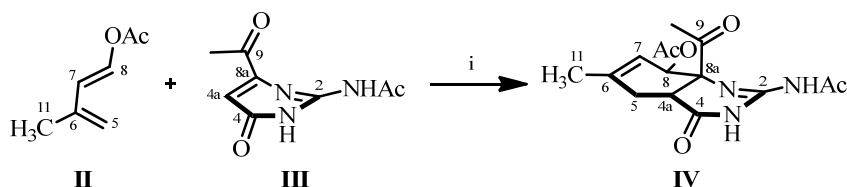
Esquema 13. Análisis retrosintético inicial propuesto para la (-)-TTX ((-)-1).

5.1. PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS SINTÉTICOS AVANZADOS HACIA LA TTX

De todos los estudios sintéticos dirigidos a la preparación del *core* ciclohexánico de TTX que no culminan con la síntesis total del producto natural que han sido publicados, se resume brevemente los trabajos más significativos realizados por los grupos de Keana, Fraser-Raid, Fukuyama, Alonso, Taber, Ohfuné, Cuifolini e Isobe.

5.1.1. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE KEANA Y COL.

En 1983, Keana y col. construyeron el esqueleto carbonado de TTX mediante una reacción de Diels-Alder entre el isopreno **II** (dieno) y la pirimidinona funcionalizada **III** (dienófilo) (Esquema 14).⁸¹



Clave: (i) THF, 165 °C (23% **IV** y 43% **II**)

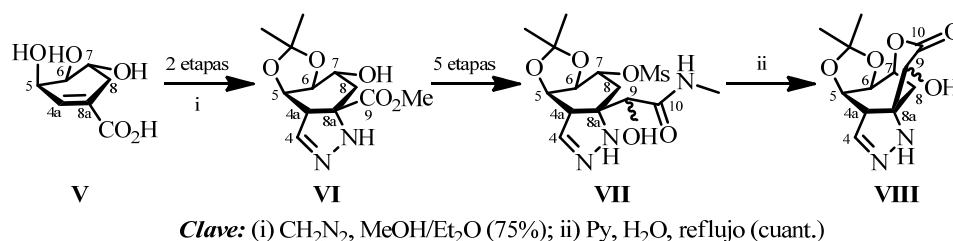
Esquema 14. Aproximación sintética a la *rac*-TTX (*rac*-**1**) (vía hidroquinazolina) de Keana y col.

La cicloadición [4+2] tiene lugar de forma regio- y estereoselectiva, obteniéndose como aducto mayoritario la hidroquinazolina **IV**, sistema bicíclico *cis* fusionado que contiene la agrupación guanidina (C-2) integrada en el heterociclo, el puente hidroxilácido que forma parte del ortoéster (C-9 y C-10) enmascarado como una metilcetona y tres de los centros estereogénicos del producto natural (C-4a, C-8 y C-8a, los dos últimos con la configuración relativa correcta).

Unos años antes, en 1971, el grupo de Keana había descrito una aproximación alternativa a (-)-TTX ((-)-**1**) que emplea el ácido shikímico (**V**) como equivalente sintético de su anillo de ciclohexano (Esquema 15).⁸²

⁸¹ (a) Keana, J. F. W.; Bland, J. S.; Boyle, P. J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J. R.; Roman, R. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3627-3631. (b) Keana, J. F. W.; Boyle, P. J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J. R.; Richman, J. E.; Roman, R. B.; Wah, R. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3621-3626.

⁸² Keana, J. F. W.; Choung, U. K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 118-127.



Esquema 15. Aproximación sintética a (-)-TTX ((-)-1) a partir del ác. shikímico (V) de Keana y col.

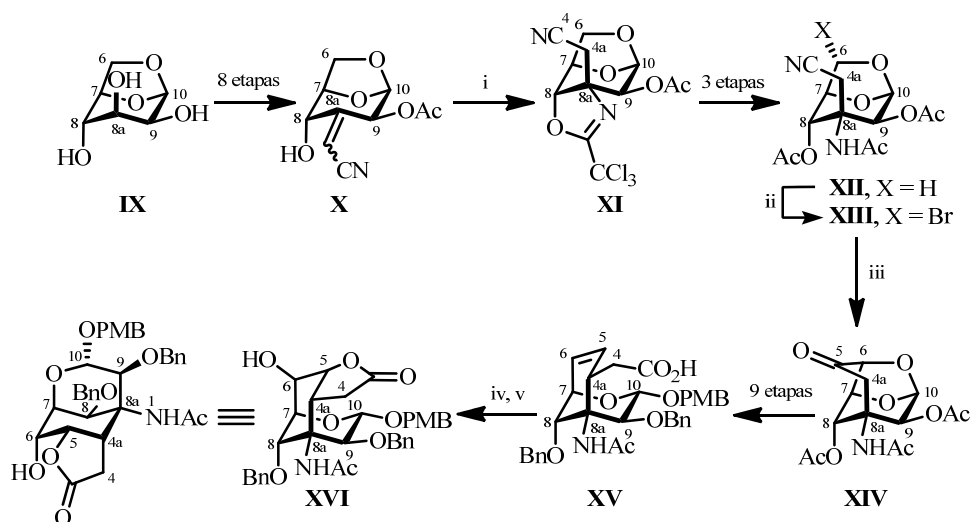
En este caso, generan la pirazolina **VI** mediante una reacción del acetal del ác. shikímico (V) con exceso de diazometano, incorporando el nitrógeno sobre C-8a y el carbono C-4. Después de cinco etapas, el tratamiento con piridina acuosa a reflujo de la amida **VII**, que presenta el hidroxilo de C-7 activado como grupo saliente, conduce a la δ -lactona **VIII** a través de un proceso de ciclación intramolecular 6-*exo-tet*. El intermedio **VIII** posee un esqueleto ciclohexánico cuya sustitución, excepto las posiciones C-6 y C-8, es referible a la encontrada en el producto natural.

5.1.2. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE FRASER-RAID Y COL.

En la aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-1) de Fraser-Raid y col. (1996),⁸³ el esqueleto ciclohexánico del producto natural es construido empleando una ciclación radicalica intramolecular de un carbohidrato derivado de D-manosa⁸⁴ convenientemente funcionalizado (Esquema 16).

⁸³ (a) Fraser-Reid, B.; Burgey, C. S.; Vollerthun, R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 285-288. (b) Burgey, C. S.; Vollerthun, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1609-1618. (c) Alonso, R. A.; Burgey, C. S.; Rao, B. V.; Vite, G. D.; Vollerthun, R.; Zottola, M. A.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6666-6672.

⁸⁴ Para otras aproximaciones sintéticas hacia la (-)-TTX ((-)-1) basadas en la ciclación de carbohidratos funcionalizados, ver: (a) Nachman, R. J. *Synthetic Approaches to Tetrodotoxin and Analogs*. Tesis Doctoral, Universidad de Stanford, 1981; (b) Nachman,



Clave: (i) Cl_3CCN , DBU, CH_2Cl_2 (97%); (ii) NBS, $h\nu$, $(\text{BzO})_2$, CCl_4 (81%); (iii) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, xileno, 155°C (77%); (iv) IDCP, CH_3CN (86%); (v) O_2 , $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Et_3B , tolueno (11%)

Esquema 16. Aproximación sintética a (-)-TTX ((-)-1) de Fraser-Raid y col.

El tratamiento con tricloroacetnitrilo del acrilonitrilo **X**, obtenido a partir de 1,6-anhidro- β -D-manosa (**IX**) en ocho etapas, da lugar a la oxazolidina **XI** a través de una adición conjugada intramolecular del imidato intermedio. De esta manera, se instala el nitrógeno del centro estereogénico tetrasustituido C-8a.

Tras hidrolizar la oxazolidina y bromar con NBS/ $h\nu$ la acetamida **XII**, la calefacción del bromuro resultante **XIII** en presencia de hidruro de tributilestaño y AIBN (iniciador de radicales) genera un radical en C-6 que sufre la adición intramolecular del cianuro de C-5 y termina formando la ciclohexanona **XIV**.

Finalmente, mediante una yodolactonización regioselectiva del ácido carboxílico γ,δ -insaturado **XV** promovida por perclorato de dicolidinyodonio (IDCP) se fija la stereoquímica de C-5 y se activa la posición C-6 para que la siguiente oxigenación conduzca a la γ -lactona **XVI**.

R. J.; Hönel, M.; Williams, T. M.; Halaska, R. C.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4802-4806.

El intermedio **XVI** requeriría la introducción del carbono C-11 y el ajuste del estado de oxidación de alguna de sus posiciones para que se pueda completar una síntesis formal de la (-)-TTX ((-)-**1**) siguiendo la ruta desarrollada por Kishi y col. en 1972.⁸⁵

5.1.3. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE FUKUYAMA Y COL.

En 2002, Fukuyama y col. publicaron una novedosa aproximación sintética a la *rac*-TTX (**rac-1**) que utiliza una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de un óxido de nitrilo para introducir la funcionalidad β -hidroxialdehído de C-5 y C-4a enmascarada como una isoxazolina (Esquema 17).⁸⁶

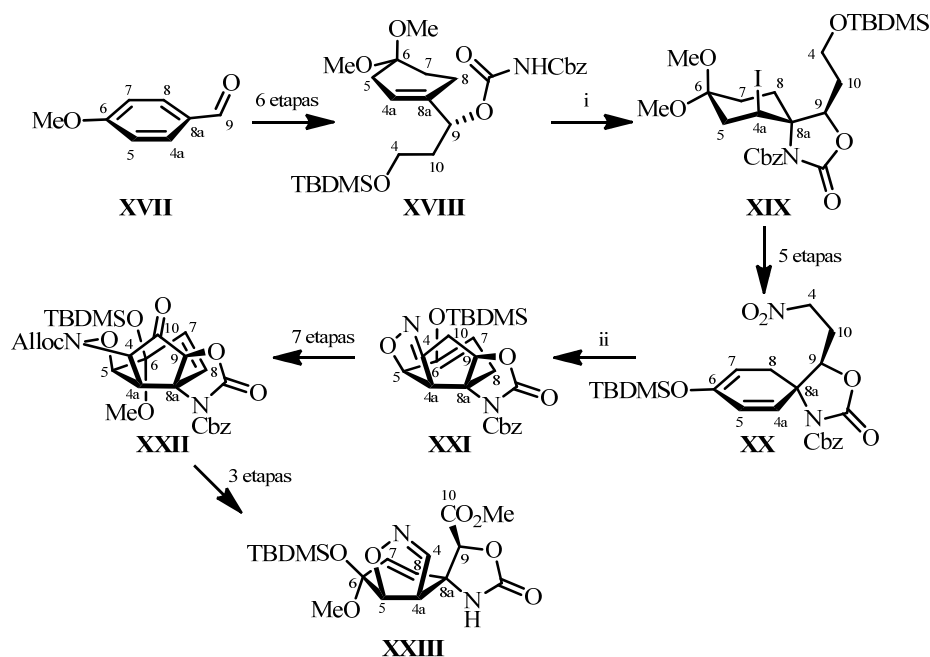
Mediante una yodoaminociclación regioselectiva del imidodicarbonato racémico **XVIII**, preparado en seis etapas a partir de *p*-anisaldehído (**XVII**) (equivalente sintético aromático del anillo ciclohexánico de la TTX), se obtiene la oxazolidinona espiránica **XIX** que incorpora el nitrógeno sobre C-8a con una diastereoselectividad moderada (3:1).

Posteriormente, el tratamiento del nitroalcano **XX** con dicarbonato de *tert*-butilo y una cantidad catalítica de DMAP⁸⁷ genera el correspondiente óxido de nitrilo, el cual sufre *in situ* una cicloadición [3+2] intramolecular con el doble enlace $\Delta^{4a,5}$ (que actúa como dipolarófilo) dando lugar a la isoxazolina **XXI** como único aducto.

⁸⁵ La síntesis total de *rac*-TTX desarrollada por el grupo de Kishi se discutirá más adelante, ver: Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221.

⁸⁶ Itoh, T.; Watanabe, M.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 1323-1325.

⁸⁷ Sobre la utilización de (BOC)₂O/DMAP para generar el correspondiente óxido de nitrilo de un nitroalcano, ver: Basel, Y.; Hassner, A. *Synthesis* **1997**, 309-312.



Clave: (i) $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_4$, THF; I_2 , t.a.; (ii) BOC_2O , DMAP cat. CH_3CN (90%)

Esquema 17. Aproximación sintética a la *rac*-TTX (*rac*-1) de Fukuyama y col.

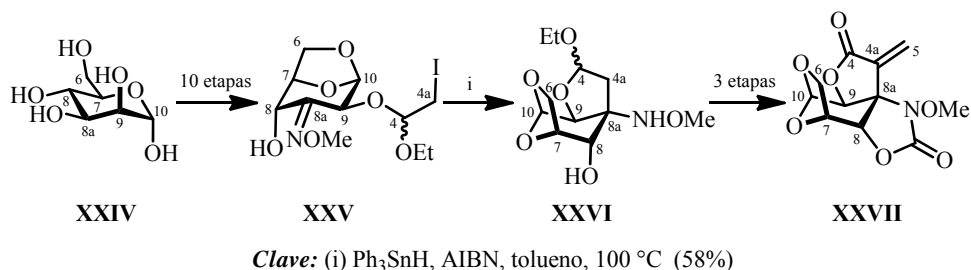
Son necesarias diez reacciones más, incluida una oxidación Baeyer-Villiger regioselectiva de la ciclopentanona **XXII**, para ajustar los estados de oxidación de las posiciones C-4 y C-10 (como imina y éster, respectivamente) y obtener el intermedio tricíclico **XXIII**, que contiene el esqueleto ciclohexánico de la *rac*-TTX (*rac*-1) y cuatro de sus centros estereogénicos (C-4a, C-5, C-8a y C-9).

5.1.4. PRIMERA APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE ALONSO Y COL.

En una primera aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-1) de Alonso y col. (2000),⁸⁸ se emplea una reacción de ciclación radicalica intramolecular de un

⁸⁸ Noya, B.; Paredes, M. D.; Ozores, L.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5960-5968.

carbohidrato derivado de D-manosa⁸⁹ convenientemente funcionalizado, para la generación del centro cuaternario C-8a característico de la TTX (Esquema 18).



Esquema 18. Aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-1) de Alonso y col.

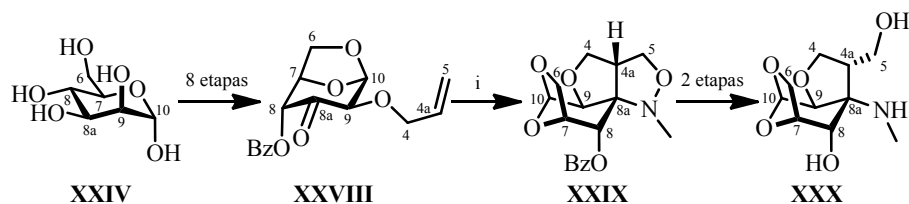
El tratamiento con hidruro de trifenilestaño en presencia de AIBN (iniciador de radicales) de la α -yodoacetal **XXV**, obtenido a partir de la D-manosa (**XXIV**) en diez etapas, genera un radical sobre el carbono C-4a que sufre la adición intramolecular del carbono de la oxima, formando así el diacetal **XXVI**. De esta manera, se instala el centro estereogénico tetrasustituido C-8a con la estereoquímica propia de la TTX.

Finalmente, la α -metiliden- γ -lactona **XXVII**, producto final de esta ruta, se prepara mediante una secuencia de tres etapas consistente en: a) protección del nitrógeno (C-8a)-N y el oxígeno (C-8)-O como un grupo carbamato, b) oxidación de la posición acetálica C-4 mediante una reacción de Jones y c) instalación del carbono C-5 en la posición α de la γ -lactona intermedia mediante una condensación aldólica $((\text{H}_2\text{CO})_n/\text{NaH})$.

El intermedio **XXVII** requeriría la introducción del carbono C-11 y el ajuste del estado de oxidación de alguna de sus posiciones para que se pueda completar una síntesis total de la (-)-TTX ((-)-1).

⁸⁹ Alonso, R. A.; Burgey, C. S.; Rao, B. V.; Vite, G. D.; Vollerthun, R.; Zottola, M. A.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6666-6672.

Posteriormente, en el año 2003, el grupo de Alonso desarrolló una aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-**1**) alternativa, partiendo del mismo sustrato de partida (D-manosa (**XXIV**)),⁹⁰ la cual instala el centro cuaternario C-8a propio de la TTX mediante una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular (Esquema 19).^{91,92}



Clave: (i) MeNHOH·HCl, Py, CH₂Cl₂, reflujo (79%)

Esquema 19. Aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-**1**) de Alonso y col.

La cetona **XXVIII** fue preparada a partir de D-manosa (**XXIV**), en ocho etapas, empezando por una deshidratación del hidroxilo anomérico y posterior oxidación del hidroxilo situado sobre el carbono C-8a empleando *n*-Bu₂SnO como oxidante.

Seguidamente, el tratamiento de la cetona **XXVIII** con *N*-metilhidroxilamina genera la correspondiente nitrona, la cual sufre una cicloadición [3+2] intramolecular con el doble enlace $\Delta^{4a,5}$ (que actúa como dipolarófilo) generando así la isoxazolina **XXIX** como único aducto.

⁹⁰ Para la preparación de la cetona **XXVIII** se siguió la misma táctica sintética que la empleada en la aproximación propuesta en el año 2000 para la síntesis del α -yodoacetal **XXV**.

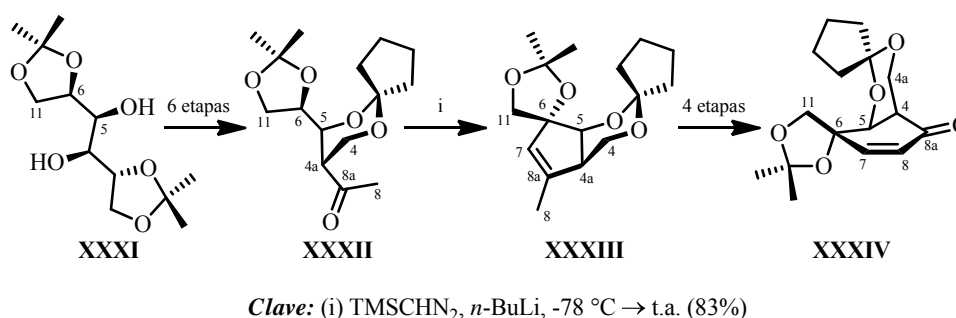
⁹¹ Torrente, S.; Noya, B.; Branchadell, V.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4772-4783.

⁹² Alonso y col. en una posterior aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-**1**) (2004), sintetizaron alcoholes homopropargílicos, los cuales son precursores del esqueleto ciclohexánico de la TTX. Éstos fueron preparados a partir de intermedios comunes a sus dos aproximaciones anteriores (2000 y 2003), mediante la 2-alquilación del grupo aldehído de 6-formilpiranosas. Ver: Ozores, L.; Cagide, F.; Alonso, R. *Synlett* **2004**, 2746-2750.

Finalmente, mediante una desprotección en medio básico del hidroxilo sobre C-8 del intermedio **XXIX** y posterior apertura del anillo de isoxazolidina por tratamiento con zinc en medio ácido condujo a la obtención del aminodiol **XXX**, que incorpora con la estereoquímica correcta el centro estereogénico cuaternario C-8 propio de la TTX.

5.1.5. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE TABER Y COL.

En 2003, el grupo de Taber preparó un intermedio sintético avanzado de TTX (**1**) utilizando una reacción de inserción intramolecular de un carbeno para instalar el centro estereogénico tetrasustituido C-6 (Esquema 20).⁹³ Para evaluar esta estrategia, emplearon D-manitol como sustrato de partida, por lo que la configuración absoluta de esta aproximación debería proporcionar, finalmente, el enantiómero no natural (+)-TTX ((+)-**1**).



Esquema 20. Aproximación sintética a la (+)-TTX ((+)-**1**) de Taber y col.

La cetona **XXXII** fue preparada a partir del 1,2,5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol (**XXXI**) en seis etapas, empezando por una ruptura oxidativa del glicol con NaIO₄ y posterior condensación del aldehído resultante con un fosfonoacetato.

⁹³ Taber, D. F.; Storck, P. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7768-7771.

El tratamiento de la cetona **XXXII** con (trimetilsilil)diazometano de litio ($\text{TMSCHN}_2/n\text{-BuLi}$)⁹⁴ genera el correspondiente alquilidencarbene, cuya inserción intramolecular en el enlace C-H (metino) activado de C-6 da lugar al ciclopenteno **XXXIII** con retención de la configuración del centro cuaternario.

A continuación, se prepara la ciclohexenona enantiopura **XXXIV**, producto final de esta ruta, mediante una secuencia de cuatro etapas que implica una expansión formal del anillo (de cinco a seis miembros): a) la ozonólisis del ciclopenteno **XXXIII**, b) una condensación aldólica del cetoaldehído intermedio, que da lugar al esqueleto ciclohexénico y c) una epimerización de C-4a en medio básico en la que se obtiene la enona más estable.

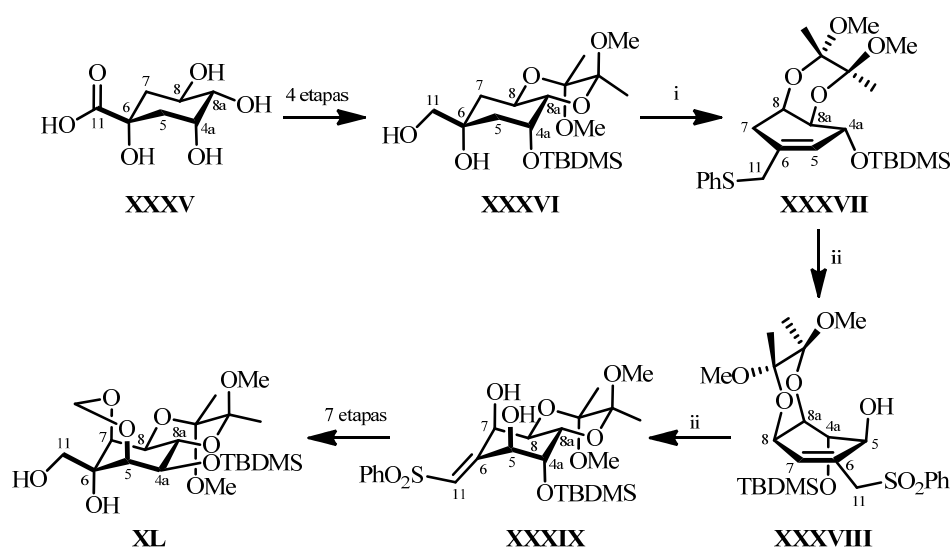
5.1.6. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE OHFUNE Y COL.

En 2003, Ohfuné y col. publicaron una aproximación sintética a la (–)-TTX ((–)-**1**) que utiliza la epoxidación de alilsulfonas y posterior apertura en medio básico del anillo oxiránico para la oxidación de las futuras posiciones C-5 y C-7 de la TTX (Esquema 21).⁹⁵

El tratamiento con difenildisulfanilo y tributilfosfina del diol **XXXVI**, obtenido a partir del ácido (–)-quínico (**XXXV**) en cuatro etapas, da lugar a la alilsulfona **XXXVII** a través de la formación y posterior apertura en medio básico (mediante la α -eliminación del protón H-5) de un catión 1-feniltirranio.

⁹⁴ Sobre la formación y ciclación de alquilidencarbenos usando $\text{TMSCHN}_2/n\text{-BuLi}$, ver: (a) Taber, D. F.; Meagley, R. P.; Doren, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5723-5728; (b) Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722.

⁹⁵ Ohtani, Y.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Synlett* **2003**, 619-622.



Clave: (i) (PhS)₂, *n*-Bu₃P, THF, t.a. (92%); (ii) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C → t.a.; ^tBuOK, ^tBuOH, THF, t.a. (62%)

Esquema 21. Aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-**1**) propuesta por Ohfuné y col.

Posteriormente, la epoxidación diastereoselectiva de la alilsulfona **XXXVII** en presencia de ácido *m*-cloroperbenzoico y posterior tratamiento del oxirano intermedio con *tert*-butóxido potásico genera la hidroxialilsulfona **XXXVIII**. La repetición de este procedimiento conduce a la dihidroxivinilsulfona **XXXIX**, que contiene las posiciones C-5 y C-7 con la estereoquímica y grado de oxidación propios de la TTX.

Son necesarias siete etapas más, incluida una dihidroxilación diastereoselectiva empleando tetróxido de osmio y piridina, para ajustar los estados de oxidación de los carbonos C-6 y C-11 y obtener el tetrol **XL**, que contiene el esqueleto ciclohexánico de la (-)-TTX ((-)-**1**) y cuatro de sus centros estereogénicos (C-5, C-6, C-7 y C-8).

5.1.7. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE CIUFOLINI Y COL.

Ciufolini y col., en el año 2009,⁹⁶ desarrollaron una aproximación sintética hacia la *rac*-TTX (*rac*-1) empleando como sustrato de partida la ciclohexadienona **XLI**, un equivalente sintético acíclico de las ciclohexadienonas-espiro-β-lactamas desarrolladas en nuestro grupo de investigación desde el año 2003.⁹⁷

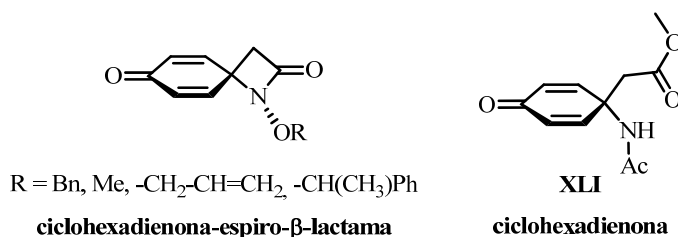


Figura 8. Relación estructural entre las ciclohexadienonas-espiro-β-lactamas sintetizadas por Noheda y col. y la ciclohexadienona **XLI** sintetizada por Ciufolini y col.

En ella, se emplea como sustrato de partida la ciclohexadienona **XLI**, preparada a partir del (4-hidroxifenil)acetato de metilo (**XLII**), que incorpora ocho de los once carbonos presentes en la TTX, utilizando como etapa clave una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular para introducir la funcionalidad β-hidroxiciano de C-5 y C-4a enmascarada como una isoxazolidina (Esquema 22).

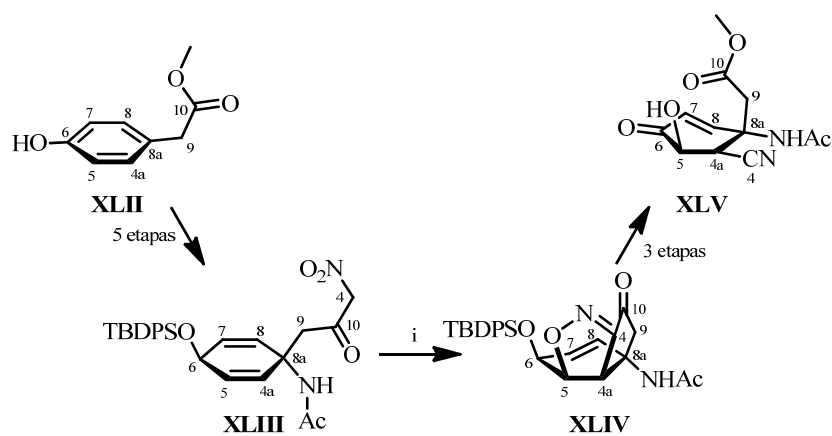
El tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol de la nitroacetona **XLIII**, obtenida a partir de (4-hidroxifenil)acetato de metilo (**XLII**) en cinco etapas, conduce a la formación de un derivado del grupo nitro,⁹⁸ el cual

⁹⁶ Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4736-4739.

⁹⁷ Noheda, P.; Bernabé, M.; Quintana, S.; Tabarés, N. Spirolactams and their Synthesis. P.C.T. WO 2005/108356 A1, 17/11/2005.

⁹⁸ Los autores no proponen el derivado del grupo nitro de la nitroacetona **XLIII**, que mediante una cicloadición [3+2] intramolecular (mediante un proceso INOC si la especie activa es un óxido de nitrilo o mediante proceso ISOC si la especie activa es un nitronato

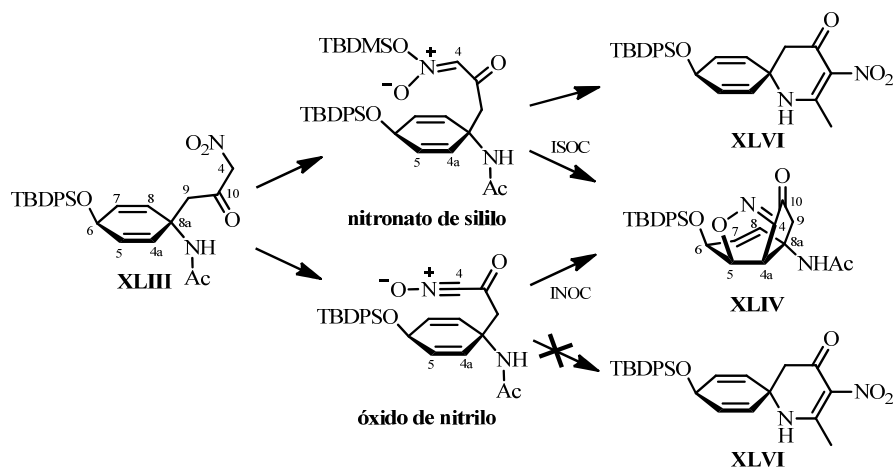
sufre *in situ* una cicloadición [3+2] intramolecular con el doble enlace $\Delta^{4a,5}$ (que actúa como dipolarófilo) dando lugar a la isoxazolina **XLIV**.



Clave: (i) TBDMSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , t.a. (38%)

Esquema 22. Aproximación sintética a la *rac*-TTX (*rac*-**1**) propuesta por Ciufolini y col.

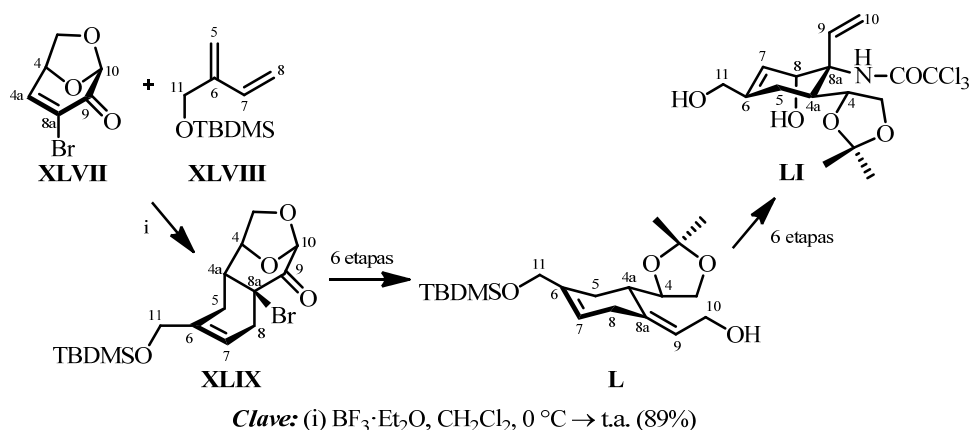
de sililo), genera la isoxazolidina **XLIV**. En nuestro criterio, la cicloadición [3+2] se produce a través de un proceso ISOC, ya que en la publicación se describen otros productos (como la espironitro cetona **XLVI**) que únicamente se pueden generar si la especie reactiva de la cicloadición es el correspondiente nitronato de sililo derivado de la nitro cetona **XLIII**.



Finalmente, se prepara la ciclohexenona racémica **XLV**, producto final de esta aproximación, mediante una secuencia de tres etapas, que implica la consecución de la funcionalidad β -hidroxiciano sobre los carbonos C-5 y C-4a con la estereoquímica propia de la TTX: a) apertura en medio básico del anillo de isoxazolidina del intermedio **XLIV**, b) desprotección del grupo *tert*-butildimetilsililo sobre C-6 y c) oxidación mediante el reactivo de Dess-Martin del hidroxilo generado, que conduce a la formación de la ciclohexenona **XLV**.

5.1.8. APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE ISOBE Y COL.

En 2010, Isobe y col publicaron una aproximación sintética a la tetrodotoxina (**1**), basada en la secuencia desarrollada anteriormente en su grupo de investigación para la síntesis total de la (-)-TTX ((-)-**1**),⁹⁹ en la que emplean una reacción de Diels-Alder como método para la generación del esqueleto ciclohexánico de la TTX (Esquema 23).¹⁰⁰



Esquema 23. Aproximación sintética a la (-)-TTX ((-)-**1**) propuesta por Isobe y col.

⁹⁹ Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782-4785.

¹⁰⁰ Sakate, Y.; Nishiwaka, T.; Hiramatsu, T.; Araki, H.; Isobe, M. *Synthesis* **2010**, 1992-1998.

La reacción de Diels-Alder entre la bromolevogluconona (**XLVII**) y el dieno **XLVIII**, el cual fue obtenido a partir del isopreno en 4 etapas, en presencia de un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) da lugar a la 2-oxa-*cis*-decalina **XLIX** con una excelente regioselectividad (>20:1).

Seguidamente, el alcohol alílico **L**, intermedio que incorpora la funcionalidad adecuada para la generación del estereocentro C-8a propio de la TTX (**1**), se prepara mediante una secuencia de seis etapas a partir del intermedio **XLIX**.

Finalmente, una transposición de Overman del tricloroacetamidato derivado del alcohol alílico **L** permite instalar el nitrógeno de C-8a de forma estereoselectiva (*anti* al resto acetónido de C-4a para minimizar la tensión alílica), generando la tricloroacetamida **LI**, en seis etapas a partir de **L**.

5.2. SÍNTESIS TOTALES DE TETRODOTOXINA (TTX)

Hasta la fecha, únicamente existen cinco síntesis totales de tetrodotoxina, tres de ellas asimétricas,¹⁰¹ que han sido desarrolladas por los grupos de investigación de:

- **Y. Kishi**: Primera síntesis total de *rac*-TTX (***rac*-1**) (1972).
- **M. Isobe**: Primera síntesis total de (–)-TTX ((–)-**1**) enantioméricamente pura (2003). Posteriormente, en 2004, completa otra síntesis total más versátil y eficiente, siguiendo la misma estrategia que empleó a la hora de sintetizar los análogos: 5,11-didesoxi-TTX (1999), 8,11-didesoxi-TTX (2002) y 11-desoxi-TTX (2002).

¹⁰¹ Para una revisión bibliográfica sobre las síntesis totales de TTX, ver: (a) Chau, J.; Ciufolini, M. A. *Mar. Drugs* **2011**, 9, 2046-2074; (b) Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5572-5576.

- **J. Du Bois:** Síntesis total de (-)-TTX ((-)-**1**) (2003), la más eficiente de las publicadas.
- **K. Sato:** Síntesis total del racémico (*rac*-TTX, *rac*-**1**) (2005), 33 años después de la primera síntesis total de TTX (Kishi, 1972).

5.2.1. SÍNTESIS TOTAL DE *rac*-TTX DE KISHI Y COL.

La primera síntesis total de tetrodotoxina (**1**), en su forma racémica, fue publicada por el grupo de Kishi en 1972 (Esquema 24),¹⁰² ocho años después de la elucidación estructural del producto natural.

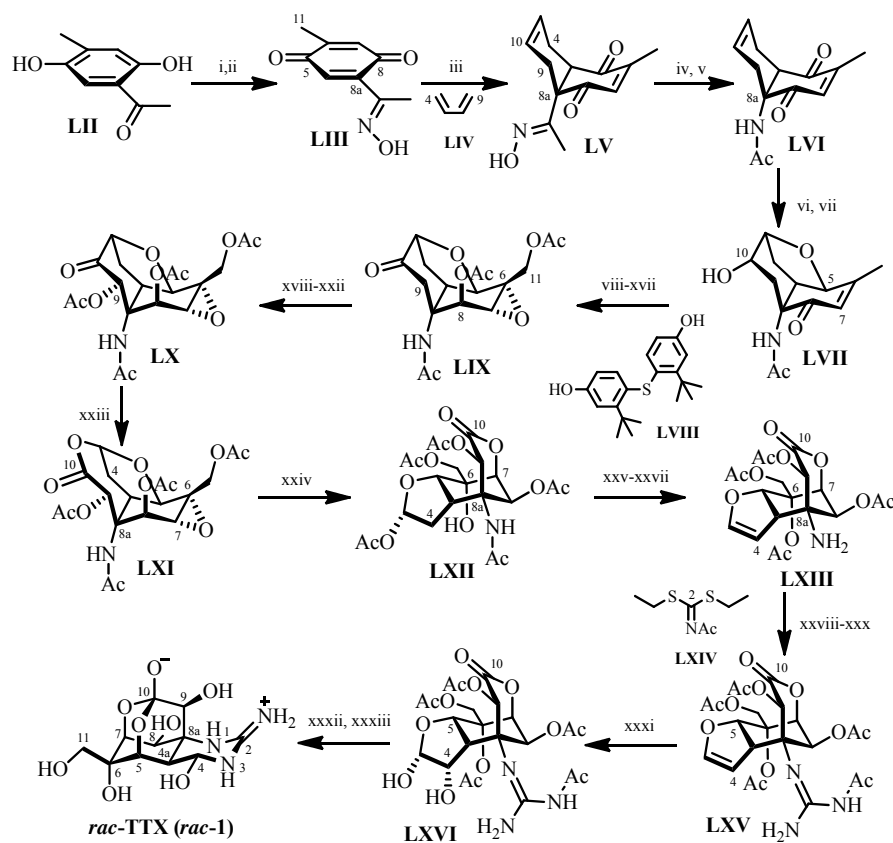
El paso clave en la preparación de su esqueleto carbonado consiste en la reacción de Diels-Alder catalizada por un ácido de Lewis (SnCl₄) de la oximaquinona **LIII**, generada en dos etapas a partir del derivado aromático **LII**,¹⁰³ y butadieno (**LIV**) (Esquema 24). La regioselectividad de la reacción es dirigida por el carácter electrón-atractor de la oxima, dando lugar a la *cis*-decalina **LV** como único aducto. Una transposición de Bechmann permite instalar, posteriormente, el nitrógeno sobre C-8a, que al final de síntesis soportará el grupo guanidinio, generando la acetamida **LVI**.¹⁰⁴ La cicloadición [4+2] crea simultáneamente dos de los centros estereogénicos de la TTX (C-4a y C-8a) y la

¹⁰² (a) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5127-5128. (b) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5129-5132. (c) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219. (d) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221.

¹⁰³ Kishi y col. utilizan 2-acetil-5-metilhidroquinona (**LII**) preparada por acetilación de la toluhidroquinona, de acuerdo al procedimiento descrito por Kurosawa (BF₃/AcOH), aunque no indican el rendimiento con el que la obtienen, ver: Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 300-304.

¹⁰⁴ (a) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5129-5132. (b) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *59*, 5127-5128.

estructura cóncavo-convexa de la *cis*-decalina resultante, permitirá controlar la estereoselectividad facial en la generación del resto de los centros quirales oxigenados del ciclohexano (C-5, C-6, C-8 y C-9).



Clave: (i) NH_2OH (92%); (ii) Ag_2O , Et_2O (86%); (iii) **LIV**, SnCl_4 , CH_3CN , Δ (83%); (iv) MsCl , Et_3N (cuant.); (v) H_2O , 100 °C (61%); (vi) NaBH_4 , MeOH , 0 °C (91%); (vii) *m*-CPBA, CSA (75%); (viii) CrO_3 , Py, H_2O , CH_2Cl_2 , 50 °C (90%); (ix) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, BF_3 , CH_2Cl_2 (cuant.); (x) $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, $^i\text{PrOH}$; (xi) Ac_2O , Py (95% 2 etapas); (xii) SeO_2 , xileno, 180 °C (cuant.); (xiii) NaBH_4 , $\text{MeOH}/1,4\text{-dioxano}$, 0 °C (cuant.); (xiv) *m*-CPBA, **LXVIII** (CH_2Cl_2)₂, 90 °C (95%); (xv) Ac_2O , Py (cuant.); (xvi) TFA, H_2O , 70 °C; (xvii) Ac_2O , Py (80% 2 etapas); (xviii) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, CSA, EtOH , 80 °C; (xix) Ac_2O , Py; (xx) *o*-DCB, reflujo; (xxi) *m*-CPBA, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; (xxii) AcOH , t.a. (70% 5 etapas); (xxiii) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , t.a. (cuant.); (xxiv) KOAc/AcOH , 90 °C (cuant.); (xxv) Ac_2O , CSA, 100 °C (cuant.); (xxvi) Alto vacío, 290-300 °C (80%); (xxvii) Et_3OBF_4 , Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 (92%); (xxviii) **LXIV**, 120 °C; (xxix) AcNH_2 , 150 °C (20% 2 etapas); (xxx) NH_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, t.a.; (xxxi) OsO_4 , THF, -20 °C; (xxxii) NaIO_4 , THF/ H_2O , 0 °C; (xxxiii) NH_4OH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (25% 4 etapas).

Esquema 24. Síntesis total de *rac*-TTX (*rac*-1) de Kishi y col.

Así, mediante una serie de reacciones de reducción y epoxidación por la cara β de la molécula (más accesible),¹⁰⁵ se obtiene el intermedio **LX**, que incorpora los grupos oxigenados de C-5, C-6, C-8, C-9, C-10 y C-11 propios de la TTX con la estereoquímica correcta (rto. 12% en 22 etapas).

La reducción loco- y diastereoselectiva de la quinona **LVI** empleando NaBH_4 (por la cara convexa del sistema *cis*-decalina), seguida de la epoxidación con *m*-CPBA del doble enlace más rico en electrones (por su cara *exo*) y la apertura espontánea del epóxido por el ataque intramolecular del hidroxilo secundario, conduce al éter cíclico **LVII** que presenta las posiciones C-5 y C-10 convenientemente oxigenadas (Esquema 24).

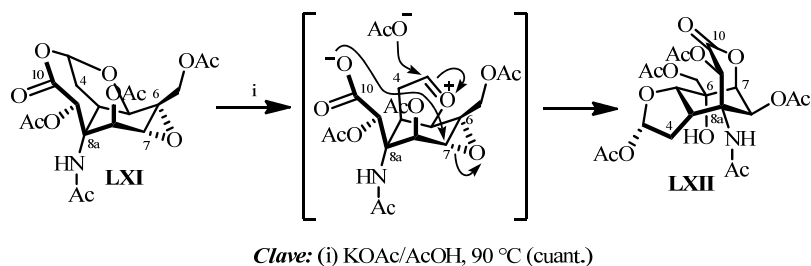
A continuación, mediante la reducción estereoselectiva tipo Meerwein-Ponndorf-Verley de la cetona sobre el carbono C-8 por su cara α , la oxidación alílica de la posición C-11 y la epoxidación diastereoselectiva por la cara β del doble enlace $\Delta^{6,7}$ utilizando *m*-CPBA y **LVIII**, se obtiene el epóxido **LIX** que incorpora la cadena de hidroximetilo de C-6.

Para completar la preparación del intermedio **LX** se introduce el grupo acetoxi de la posición C-9 a través de una epoxidación diastereoselectiva del enol éter de la cetona **LIX**, seguida de su tratamiento en medio ácido.

La oxidación Baeyer-Villinger de la cetona **LX** conduce a la ϵ -lactona **LXI**, que después de un reordenamiento catalizado por el sistema KOAc/AcOH proporciona el esqueleto de ciclohexano hexasustituido de **LXII**. Posiblemente, esta transformación tenga lugar mediante la formación de un ion oxonio y la consiguiente apertura de la lactona de siete miembros (Esquema 25). Mientras que el ion oxonio es atacado por el grupo acetato por su cara menos impedida, el

¹⁰⁵ En las estructuras de *cis*-decalina, se llamará cara β a su cara convexa, es decir, a aquella por la que se encuentre el nitrógeno unido a C-8a. La cara α será la opuesta a la cara β .

carboxilato generado ataca intramolecularmente la posición oxiránica C-7, formando la correspondiente δ -lactona (ciclación 6-*exo-tet*).



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la formación de la δ -lactona **LXII**.

El intermedio racémico **LXII** contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de la *rac*-TTX (**rac-1**) y es obtenido con un 12% de rendimiento a partir de la hidroquinona **LII** (24 etapas).

El resto de etapas se centran en ajustar el estado de oxidación de su carbono C-4 e incorporar el grupo guanidinio (Esquema 24). Ambos procesos requieren la formación del dihidrofurano **LXIII**, cuya amina sobre C-8a se encuentra libre. Por un lado, la aminación de la correspondiente isotiourea, obtenida por reacción de dicha amina con el ditiocarbonimidato **LXIV**, proporciona el derivado guanidínico **LXV**. Por otro lado, la dihidroxilación diastereoselectiva de su enol éter genera el diol **LXVI**, el cual mediante la ruptura oxidativa, vía glicol, y posterior amonolisis de todos los grupos protectores acetato, que induce la formación del ortoéster y el hemiaminal cíclico, conduce a la formación del producto natural. De esta manera, Kishi y col. completan la

síntesis total de la *rac*-TTX (***rac*-1**) en 33 etapas y con un rendimiento global del 0.46%, empleando como sustrato de partida la hidroquinona **LII**.¹⁰⁶

5.2.2. SÍNTESIS TOTAL DE (–)-TTX DE ISOBE Y COL.

En enero de 2003, 31 años después de que el grupo de Kishi completase la síntesis total de *rac*-TTX (***rac*-1**), Isobe y col. publican la primera síntesis total asimétrica de (–)-TTX ((–)-**1**) (Esquemas 26 y 27).¹⁰⁷

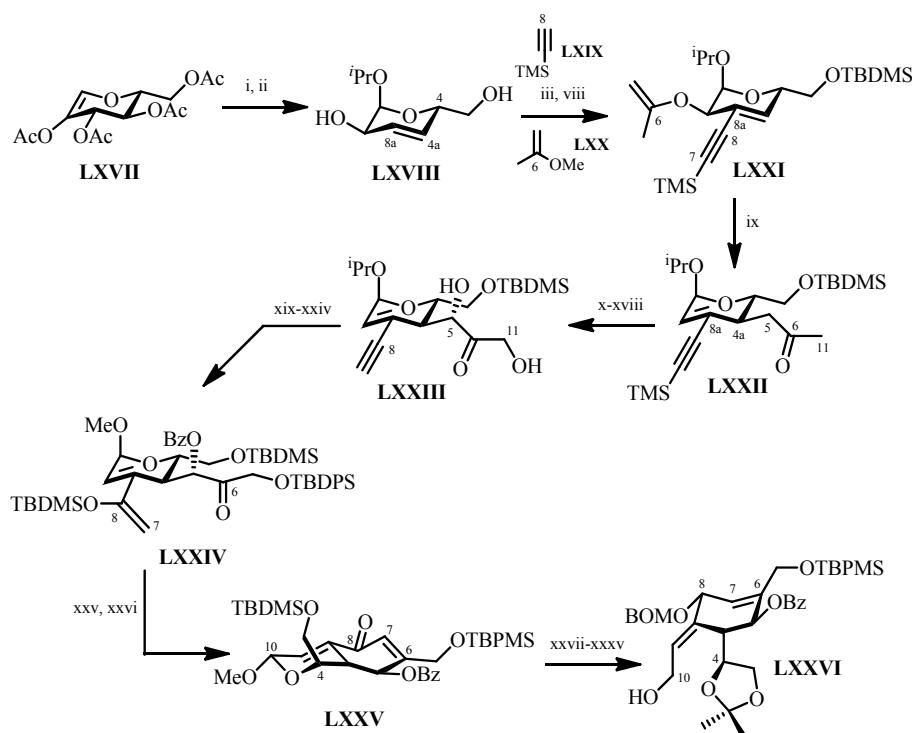
La síntesis comienza con la preparación en dos etapas del acetal **LXVIII** a partir de 2-acetoxi-*O*-triacetil-D-glucal (**LXVII**),¹⁰⁸ compuesto quiral que contiene uno de los futuros oxígenos de la TTX (Esquema 26). Aunque el 2-acetoxi-D-glucal **LXVII** elegido como producto de partida, no posee ninguno de los centros estereogénicos presentes en el producto natural, la estereoquímica existente en C-4 participará en el control de la quiralidad de C-4a en posteriores transformaciones.

En este sentido, una transposición de Claisen del alil vinyl éter **LXXI**, obtenido en seis etapas desde el alcohol alílico **LXVIII** (incluido un acoplamiento de Sonogashira con el acetileno **LXIX** en el que se introducen los carbonos C-7 y C-8), genera en C-4a el primero de los centros quirales propios de la (–)-TTX ((–)-**1**).

¹⁰⁶ El precio de un envase de 25 g de 2-acetil-5-metilhidroquinona (**LII**), sustrato de partida de la presente síntesis total de *rac*-TTX, dado por la casa comercial Aldrich es de 83.20 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹⁰⁷ Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

¹⁰⁸ (a) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Bai, D. L.; Goto, T. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4737-4776. (b) El 2-acetoxi-D-glucal **XLII** de partida lo generan a partir de D-glucosa en tres etapas (sin que indiquen su rendimiento químico): una peracetilación con Ac₂O/AcOH, la bromación de C-1 con HBr y su posterior deshidrobromación promovida por DBU. Ver: Shafizadeh, F. en Whistler, R. L.; Wolfram, M. L. *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Academic Press: New York, 1963. pp.: 409-410.



Clave: (i) $i\text{PrOH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, C_6H_6 (63%); (ii) LiAlH_4 , THF, 0°C (cuant.); (iii) TBDMSCl , Et_3N , DMF (77%); (iv) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, Et_3N , DMSO (93%); (v) I_2 , $\text{Py}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (vi) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, MeOH, 0°C (85% 2 etapas); (vii) **LXIX**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , CuI , Et_3N , C_6H_6 (99%); (viii) **LXX**, PPTS, THF (89%); (ix) K_2CO_3 , $o\text{-DCB}$, 150°C (94%); (x) TBDMSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (xi) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, KHCO_3 , CH_2Cl_2 ; (xii) TBAF, THF; (xiii) $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (98% 4 etapas); (xiv) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, Et_3N , DMSO; (xv) MOMCl , $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, CH_2Cl_2 ; (xvi) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, MeOH (84% 3 etapas); (xvii) $m\text{-CPBA}$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; (xviii) Amberlita 15, THF/ H_2O (74% 2 etapas); (xix) TBDMSCl , imidazol, DMF (86%); (xx) BzCl , DMAP, Py (94%); (xxi) H_2SO_4 , MeOH, t.a.; (xxii) HgO , t.a. (82% 2 etapas); (xxiii) TBDMSOTf , Et_3N , lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C ; (xxiv) TBDMSCl , imidazol, DMF; (xxv) TBAF, THF/ H_2O , 0°C ; (xxvi) Cl_3CCOCl , DMAP, Py, t.a. (74% 4 etapas); (xxvii) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, MeOH/ CH_2Cl_2 , -78°C (92%); (xxviii) BOMCl , $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, DMAP, $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$, t.a.; (xxix) CSA, MeOH, t.a.; (xxx) Ac_2O , DMAP, Py (95% 3 etapas); (xxxi) HgO , PPTS, acetona/ H_2O , t.a.; (xxxii) $\text{Mg}(\text{OEt})_2$, AcOEt/MeOH , t.a. (77% 2 etapas); (xxxiii) NaBH_4 , MeOH, t.a.; (xxxiv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA, acetona, t.a.; (xxxv) PPTS, MeOH, t.a. (93% 3 etapas).

Esquema 26. Primera síntesis total de (-)-TTX ((-)-1) de Isobe y col. (1ª parte).

Una vez preparada la metilcetona **LXXII**, una serie de reacciones de desprotección, oxidación y protección permite incorporar de forma regio- y estereoselectiva los grupos oxigenados de C-5, C-6 y C-11, dando lugar al sililenoléter **LXXIV** (Esquema 26). La posterior condensación aldólica

intramolecular promovida por TBAF produce la ciclohexanona **LXXV**, con un rendimiento del 30% en 17 etapas (desde **LXXII**), la cual actúa como equivalente sintético del anillo carbonado de seis miembros del producto natural.

Son necesarias nueve etapas más para formar el alcohol alílico **LXXVI** (Esquema 26), con un rendimiento del 62%, mediante la reducción con NaBH₄ de las posiciones C-8 y C-10 de la enona **LXXV** (la primera de ellas tiene lugar estereoselectivamente por su cara β).¹⁰⁹

La introducción estereocontrolada del nitrógeno de C-8a se lleva a cabo mediante la adición conjugada intramolecular del carbamato nucleófilo anclado en C-5 sobre el éster α,β -insaturado del intermedio **LXXVII** (Esquema 27).¹¹⁰ Esta ciclación 6-*exo-trig*, promovida en medio básico (^tBuOK), proporciona estereoespecíficamente la oxazolidinona **LXXVIII**.

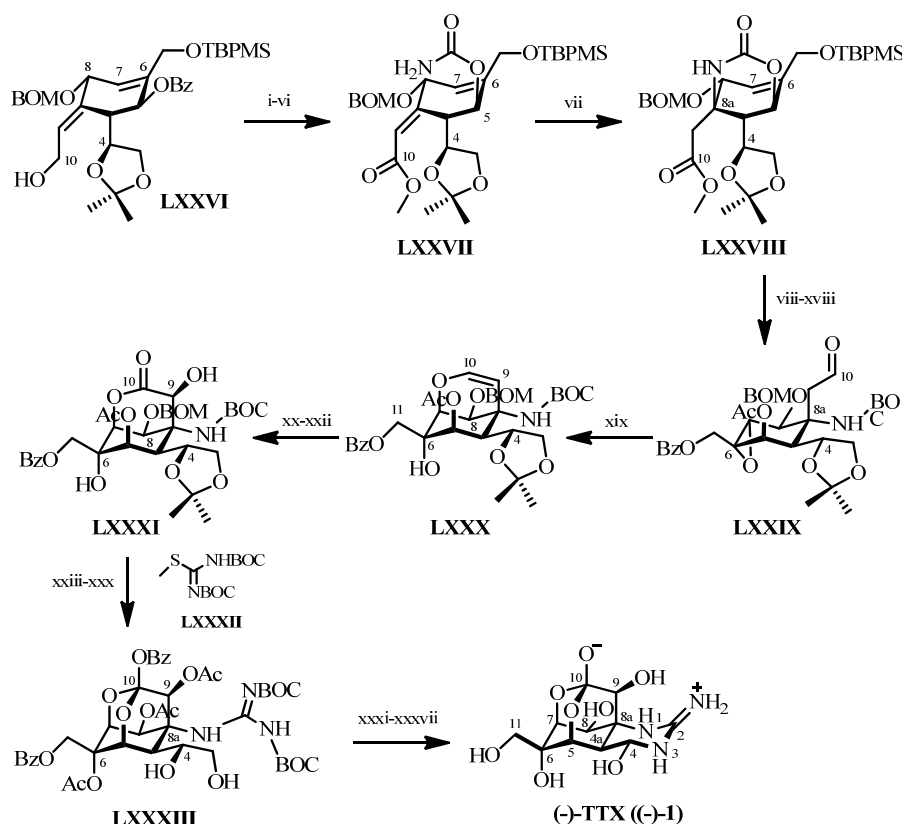
A continuación, se obtiene el epóxido **LXXIX** mediante una secuencia de once etapas que incluyen: a) la hidrólisis del carbamato cíclico y la protección de la amina resultante de C-8a como su N-BOC derivado, b) la epoxidación del doble enlace $\Delta^{6,7}$ dirigida por el hidroxilo alílico de C-5 por la cara β de la molécula, c) la epimerización de C-5 para ajustar su configuración a la observada en la TTX y d) la formación del aldehído en C-10.

Los dos últimos estereocentros oxigenados del anillo de ciclohexano, C-6 y C-7, son instalados a través de la apertura del epóxido **LXXIX** por ataque nucleófilo intramolecular (6-*exo-tet*) del enolato Z del aldehído C-10 (Esquema

¹⁰⁹ De ahora en adelante, en todas las estructuras que contengan el esqueleto ciclohexánico presente en la TTX (**1**), la cara β del anillo será aquella por la que se encuentre el nitrógeno unido a C-8a. Se llamará cara α a la contraria.

¹¹⁰ Inicialmente, Isobe y col. intentaron, sin éxito, introducir de forma estereocontrolada el nitrógeno de C-8a mediante una transposición de Overman del tricloroacetoimidato derivado del alcohol *exo*-alílico **LXXVI**. De hecho, cuando tratan el acetoimidato intermedio con K₂CO₃ en xileno a reflujo, aíslan únicamente la tricloroacetamida primaria procedente de su transposición sigmatrópica [1,3].

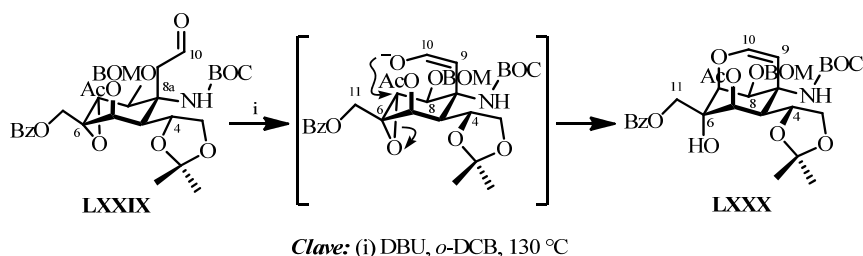
28). La α -cetohidroxilación formal del enoléter **LXXX** conduciría a la δ -lactona **LXXXI** con la posición C-9 convenientemente sustituida.



Clave: (i) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; (ii) TEMPO, NCS, t.a.; (iii) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $\text{Me}_2=\text{CHMe}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.; (iv) TMSCHN_2 , $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$, t.a. (78% 4 etapas); (v) Cl_3CCONCO , CH_2Cl_2 , 0°C ; (vi) Et_3N , MeOH (99% 2 etapas); (vii) $t\text{-BuOK}$, THF, -78°C (90%); (viii) LiBH_4 , THF, t.a.; (ix) MMTrCl , Py, 50°C (98% 2 etapas); (x) BOC_2O , Et_3N , DMAP, THF, t.a. (97%); (xi) LiOH , $\text{MeOH}/(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2/\text{H}_2\text{O}$, t.a. (85%); (xii) *m*-CPBA, Na_2HPO_4 , $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$, t.a.; (xiii) BzCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , -42°C (93% 2 etapas); (xiv) Ac_2O , DMSO, t.a.; (xv) NaBH_4 , MeOH , 0°C ; (xvi) Ac_2O , Py, DMAP, t.a. (92% 3 etapas); (xvii) TFA, MeOH , t.a.; (xviii) IBX, DMSO, t.a. (82% 2 etapas); (xix) DBU, *o*-DCB, 130°C ; (xx) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O , t.a.; (xxi) IBX, DMSO, t.a. (68% 3 etapas); (xxii) NaBH_4 , MeOH , -78°C (cuant.); (xxiii) $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$, 15°C ; (xxiv) BzCl , Py, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; (xxv) Ac_2O , Py, DMAP, -78°C (85% 3 etapas); (xxvi) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , t.a.; (xxvii) Ac_2O , Py, DMAP, t.a. (96% 2 etapas); (xxviii) TFA, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.; (xxix) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.; (xxx) **LXXXII**, HgCl_2 , Et_3N , DMF (53% 3 etapas); (xxxi) NaIO_4 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.; (xxxii) TFA, MeOH , t.a. (90% 2 etapas); (xxxiii) HCl_{ac} (4M), THF, t.a.; (xxxiv) HCl_{ac} (4M), MeOH , t.a.; (xxxv) Ac_2O , Et_3N , Py, 40°C (50% 3 etapas); (xxxvi) $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, t.a. (85%); (xxxvii) TFA-*d* 2%/D₂O (63%).

Esquema 27. Primera síntesis total de (-)-TTX ((-)-1) de Isobe y col. (2ª parte).

El intermedio **LXXXI** contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de la (-)-TTX ((-)-**1**), con la configuración adecuada, y es obtenido con un 1.73% de rendimiento a partir del derivado D-glucal **LXVII** (57 etapas).



Esquema 28. Proceso de apertura intramolecular propuesto del epóxido **LXXIX**.

Los 15 pasos restantes consisten en manipulaciones de los grupos protectores a excepción de: a) la formación del ortoéster de la hidroxi- δ -lactona **LXXXI**,¹¹¹ b) la instalación del grupo guanidinio, empleando la isotiourea **LXXXII** como agente guanilante, sobre el nitrógeno unido a C-8a, c) la ruptura oxidativa del diol **LXXXIII** que libera un aldehído en C-4 y finalmente, d) la generación del hemiaminal que conduce a la (-)-TTX ((-)-**1**) (Esquema 27).¹¹²

En resumen, la síntesis total de (-)-TTX ((-)-**1**) se completa en 72 etapas desde el D-glucal **LXVII**¹¹³ con un rendimiento global del 0.22%. Para ello, Isobe emplea una gran variedad de grupos protectores, dedicando 33 etapas sintéticas a procesos de protección-desprotección. Además, la construcción del anillo de

¹¹¹ La formación del ortoéster C-10 parece prevenir tanto la β -eliminación del hidroxilo de C-5, como la posible epimerización de C-9, durante las últimas etapas de la síntesis.

¹¹² En realidad se obtiene una mezcla de TTX (**1**) y 4,9-anhidro-TTX en una proporción [4:1], respectivamente. Isobe indica que ambas especies son separables por HPLC, empleando una columna de intercambio iónico y AcOH 0.05 N como eluyente, y que la forma 4,9-anhidro se puede transformar mayoritariamente en TTX (**1**) mediante su tratamiento con TFA-*d* 2% en D₂O.

¹¹³ El D-glucal **LXVII** no es un producto distribuido por las casas comerciales consultadas: Aldrich y Acrös Organics (consultado: 27 de Abril de 2012).

ciclohexano, precursor del esqueleto carbonado del producto natural, requiere de 26 pasos.

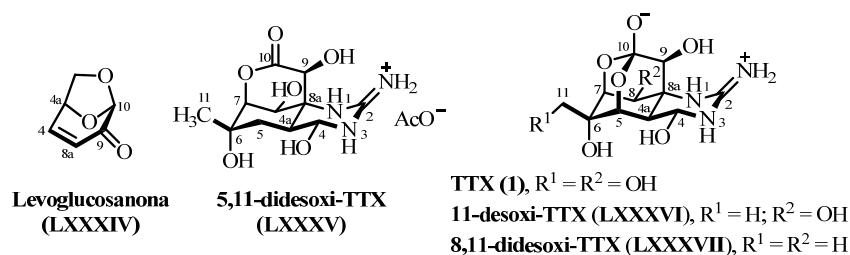


Figura 9. Estructuras de los análogos de TTX sintetizados por Isobe y col. a partir de levoglucosanona (LXXXIV).

En 2004, Isobe y col. publicaron otra síntesis total de (-)-TTX ((-)-**1**), más eficiente y versátil que la anterior,¹¹⁴ basada en una estrategia alternativa que emplea la levoglucosanona (LXXXIV)¹¹⁵ como material de partida quiral. Esta nueva aproximación les permitió preparar, a partir de un intermedio sintético común,¹¹⁶ tanto TTX (**1**) como sus análogos desoxigenados: 5,11-didesoxitetrodotoxina (LXXXV) en 1999,¹¹⁷ 11-desoxitetrodotoxina (LXXXVI) en 2002¹¹⁸ y 8,11-didesoxitetrodotoxina (LXXXVII) en 2002¹¹⁹ (Figura 9).

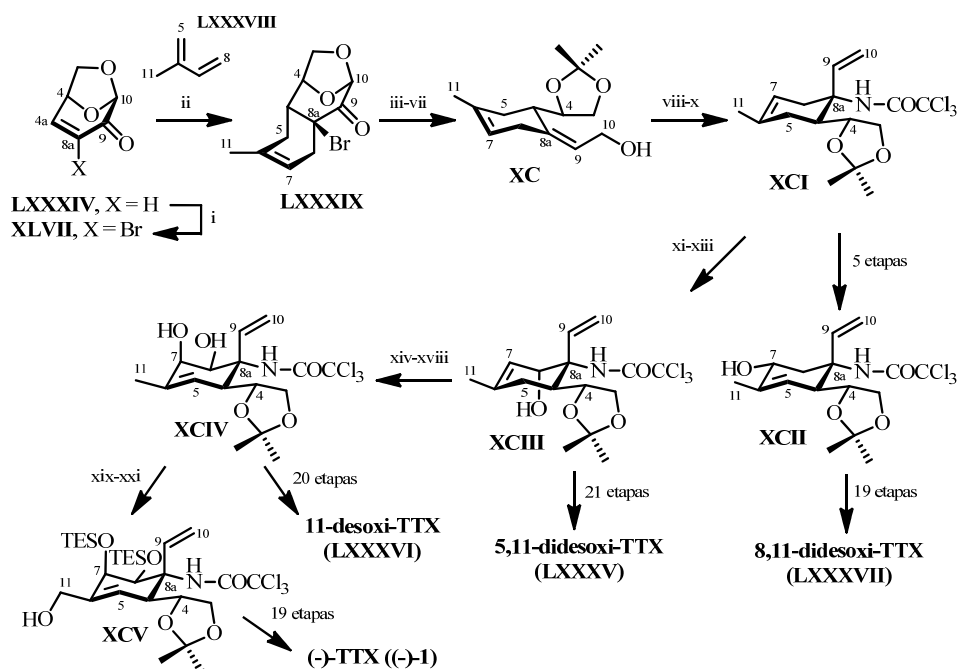
¹¹⁴ (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782-4785. (b) Urabe, D.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*-2, 125-135.

¹¹⁵ (a) Isobe, M.; Yamamoto, N.; Nishikawa, T. en Witczak, Z. J. *Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications*; ATL Press, 1994. pp.: 99-118. (b) Para la preparación de levoglucosanosa por pirólisis de celulosa en medio ácido, ver: Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 79-87.

¹¹⁶ Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Fukuda, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3875-3883.

¹¹⁷ (a) Asai, M.; Nishikawa, T.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4543-4558. (b) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3081-3084.

¹¹⁸ (a) Nishikawa, T.; Asai, M.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847-7852. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 251-257.



Clave: (i) Br_2 , Et_3N (91%); (ii) **LXXXVIII**, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (76%); (iii) NaBH_4 , MeOH , 0°C ; (iv) Ac_2O , TFA , 0°C (85% 2 etapas); (v) Zn-Cu , $\text{DMF/H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (81%); (vi) LiAlH_4 , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{reflujo}$; (vii) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA , acetona, t.a. (74% 2 etapas); (viii) Ac_2O , Py , t.a. (97%); (ix) DBU , CCl_3CN , CH_2Cl_2 , -35°C ; (x) K_2CO_3 , xileno, $\text{t.a.} \rightarrow \text{reflujo}$ (92% 2 etapas); (xi) $\text{PyH} \cdot \text{Br}_3$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 10°C (87%); (xii) DBU , DMF , t.a. ; (xiii) $p\text{-TsOH}$, $\text{Py/H}_2\text{O}$ (92% 2 etapas); (xiv) $m\text{-CPBA}$, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , t.a. (96%); (xv) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, $\text{t.a.} \rightarrow \text{reflujo}$; (xvi) IBX , DMSO , 60°C ; (xvii) $\text{LiAlH}(\text{O}^i\text{Bu})_3$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, $\text{t.a.} \rightarrow \text{reflujo}$; (xviii) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, MeOH , -78°C (80% 4 etapas); (xix) TESOTf , Py , CH_3CN , t.a. (86%); (xx) SeO_2 , PNO , dioxano, $\text{t.a.} \rightarrow \text{reflujo}$; (xxi) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7(\text{H}_2\text{O})$, MeOH , 0°C (48% 2 etapas).

Esquema 29. Síntesis de (-)-TTX ((-)-1) y sus análogos a partir de levoglucosanona (**LXXXIV**) descrita por Isobe y col. (se muestran los intermedios comunes).

El esqueleto ciclohexánico de TTX (incluido C-11) se construye mediante una reacción de Diels-Alder de la bromolevoglucosanona (**XLVII**) e isopreno (**LXXXVIII**), catalizada por un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), en la que se forma la 2-oxa-*cis*-decalina **LXXXIX** como cicloaducto mayoritario (Esquema 29).

¹¹⁹ (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 452-462. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2679-2682.

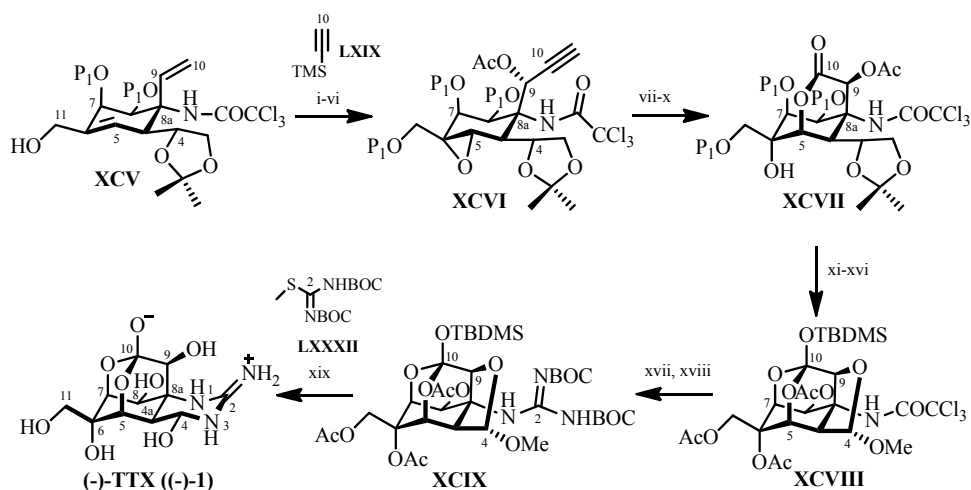
Posteriormente, una transposición de Overman del tricloroacetamido derivado del alcohol alílico **XC** permite instalar el nitrógeno de C-8a de forma estereoselectiva (*anti* al resto acetónido de C-4a para minimizar la tensión alílica) generando la acetamida **XCI** con un 31% de rendimiento desde **LXXXIV** en 10 etapas.¹²⁰

La progresiva oxigenación diastereoselectiva de las posiciones C-7, C-8 y C-11, da lugar a los alcoholes **XCII**, **XCIII** y **XCIV**, que son utilizados como intermedios en la síntesis de los diferentes desoxi derivados de TTX, tal y como se recoge en el Esquema 29.

Por otra parte, la bromación del doble enlace endocíclico de la acetamida **XCI**, seguido de un proceso locoselectivo de deshidrobromación y ciclación intramolecular, permite acceder a los alcoholes alílicos **XCII** y **XCIII**, intermedios sintéticos de la 8,11-desoxi-TTX (**LXXXVII**) y de la TTX (**1**), respectivamente, dependiendo de las condiciones básicas empleadas en la etapa de eliminación.

La síntesis de (-)-TTX ((-)-**1**) continua desde el alcohol **XCIV**, el cual incorpora los grupos hidroxilo de C-7, C-8 y C-11 con la estereoquímica correcta, preparado en ocho etapas a partir del intermedio **XCIII** (Esquema 30).

¹²⁰ La acetamida **XCI**, obtenida a partir de la levoglucosanona (**LXXXIV**), es el intermedio sintético común de las síntesis de desoxi análogos de TTX desarrolladas por el grupo de Isobe, ver: Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohya, N.; Yamamoto, N.; Fukuda, Y.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3875-3883.



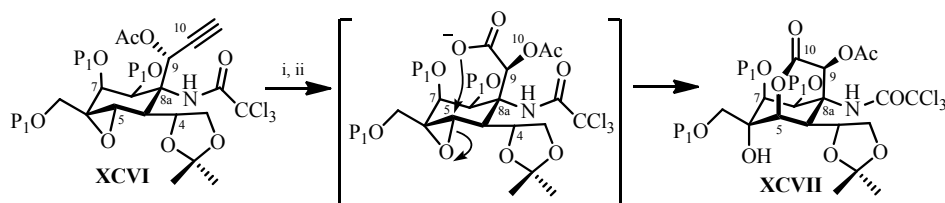
Clave: (i) TESOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 0 °C; (ii) *m*-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, t.a. (83% 2 etapas); (iii) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C (90%); (iv) **LXIX**, EtMgBr, THF, 0 °C (88%); (v) Ac₂O, DMAP, Py, t.a.; (vi) TBAF, THF, -10 °C (91% 2 etapas); (vii) KMnO₄, NaIO₄, NaHCO₃, ^tBuOH/H₂O, 50 °C; (viii) H₂O₂, NaHCO₃, MeOH, t.a.; (ix) TESOTf, lutidina, CH₂Cl₂, -40 °C; (x) Ac₂O, Py, t.a. (64% 4 etapas); (xi) TBAF, CH₃CN, 0 °C; (xii) Ac₂O, Py, t.a. (71% 2 etapas); (xiii) HIO₄, AcOMe, t.a.; (xiv) HC(OMe)₃, CSA, MeOH, t.a.; (xv) NH₃/H₂O, MeOH, 0 °C; (xvi) TBDMSOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 0 °C (55% 4 etapas); (xvii) DIBAL, CH₂Cl₂, -40 °C; (xviii) **LXXXII**, HgCl₂, Et₃N, DMF, t.a. (40% 2 etapas); (xix) TFA/H₂O (36% TTX y 58% 4,9-anhidro-TTX). P₁ = TES.

Esquema 30. Segunda síntesis de (-)-TTX ((-)-1) de Isobe y col.

El alcohol alílico **XCV** es transformado en la δ -lactona **XCVII**, *core* ciclohexánico de la TTX, siguiendo una secuencia análoga a la establecida previamente en la síntesis total de sus derivados desoxigenados (Esquema 30). Dicha estrategia implica: a) una epoxidación completamente estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{5,6}$ favorecida por impedimento estérico que el grupo trietilsililo de C-7 ejerce sobre la cara α de la molécula, b) la formación del estereocentro C-9 mediante la ozonólisis del grupo vinilo y posterior adición estereoselectiva de acetiluro (**LXIX**) sobre el aldehído resultante (se obtiene un alcohol propargílico que actuará como equivalente sintético del ácido carboxílico de C-10) y finalmente, c) una lactonización por apertura intramolecular del epóxido **XCVI**.

En este sentido, la apertura del epóxido **XCVI** mediante un ataque nucleófilo intramolecular (6-*exo-tet*) de carboxilato C-10, generado por la ruptura

oxidativa del resto acetileno, permite instalar correctamente los grupos oxigenados de C-5 y C-6 al formarse la δ -lactona **XCVII** (Esquema 31).



Clave: (i) KMnO_4 , NaIO_4 , NaHCO_3 , $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, $50\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) H_2O_2 , NaHCO_3 , MeOH , t.a. $\text{P}_1 = \text{TES}$.

Esquema 31. Proceso de apertura intramolecular del epóxido **XCVI**
(vía ruptura oxidativa del acetileno sobre C-9).

Con la preparación del intermedio **XCVII**, con un 3.62% en 31 etapas desde la levoglucosanona (**LXXXIV**), se completa la síntesis del *core* ciclohexánico hexasustituido de la (–)-TTX.

En las siguientes seis etapas, antes de introducir el grupo guanidina en C-8a, la δ -lactona **XCVII** se protege como el ortoéster sililado **XCVIII**, que presenta un acetal intramolecular entre el hidroxilo de C-9 y el aldehído de C-4 (procedente de una ruptura oxidativa del glicol intermedio), para prevenir la epimerización en C-9 y la β -eliminación del hidroxilo de C-5 (Esquema 31).

La desprotección reductora de la tricloroacetamida de **XCVIII** por su tratamiento con DIBAL, seguida de la reacción de la correspondiente amina libre con la isourea **LXXXII** en presencia de HgCl_2 , proporciona el derivado guanidínico N-BOC protegido **XCIX** (Esquema 30).¹²¹ Finalmente, una última

¹²¹ Las últimas etapas de las síntesis de desoxi análogos de TTX elaboradas por Isobe y col., incluyendo la instalación del grupo guanidinio, formación del hemiaminal y, en especial, la desprotección de la tricloroacetamida de C-8a (la utilización de medio básico epimeriza la posición C-9), resultaron ser las más complicadas. Así, en las síntesis de 5,11-didesoxi-TTX (**LXXXV**) y 11-desoxi-TTX (**LXXXVI**) optaron por transformar el grupo tricloroacetamida en guanidina, pasando previamente por intermedios tipo urea y

etapa de desprotección total en medio ácido (TFA/H₂O), en la que se forma espontáneamente el hemiaminal cíclico de C-4, da lugar a la (-)-TTX ((-)-**1**).¹²²

De esta forma, Isobe y col completan su segunda síntesis total de (-)-TTX ((-)-**1**) con un 0.28% de rendimiento en 40 etapas, siendo más eficiente que la primera síntesis que publicaron en 2003.¹²³ La elección de la levoglucosanona (**LXXXIV**) como material de partida quiral y una optimización en la utilización de los grupos protectores, les permite reducir a casi la mitad el número de etapas sintéticas, a la vez que mantienen el rendimiento. Además, es una síntesis versátil que presenta intermedios comunes con las síntesis totales de 5,11-didesoxitetrodotoxina (**LXXXV**), 11-desoxitetrodotoxina (**LXXXVI**) y 8,11-didesoxitetrodotoxina (**LXXXVII**), elaboradas por Isobe y col. en años anteriores, y da acceso a la preparación de otros desoxianálogos de interés empleando la misma estrategia.

5.2.3. SÍNTESIS TOTAL DE (-)-TTX DE DU BOIS Y COL.

En junio de 2003, apenas cinco meses después de que lo hiciera el grupo de Isobe, Du Bois y col. publicaron una nueva síntesis total asimétrica de (-)-

carbodiimida, lo que requiere un número considerable de etapas. Más recientemente, en la síntesis de 8,11-didesoxi-TTX (**LXXXVII**) emplean un nuevo método de desprotección reductora de la tricloroacetamida con DIBAL, que requiere la formación del sililortoéster en C-10, para después preparar la correspondiente guanidina en una única etapa por reacción de la amina libre con una isotiourea.

¹²² En esta ocasión, se obtiene una mezcla de TTX y 4,9-anhidro-TTX en una proporción [2:3], respectivamente. Isobe indica que ambas especies son separables por HPLC empleando una columna de intercambio iónico y que la forma 4,9-anhidro se puede transformar mayoritariamente en TTX mediante su tratamiento con TFA-*d* 2% en D₂O con un 63% de rendimiento.

¹²³ El precio de un envase de 10 mg de levoglucosanona (**LXXXIV**), sustrato de partida de la presente síntesis total de (-)-TTX, dado por la casa comercial Santa Cruz Biotechnology, Inc. es de 150 €. Ver: <http://www.scbt.com/datasheet-218659-levoglucosenone.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

TTX ((-)-1) (Esquema 32).¹²⁴ En esta aproximación, la estrategia para instalar los centros estereogénicos tetrasustituídos C-6 y C-8a del producto natural se basa en dos etapas de la activación de enlaces C-H catalizadas por rodio, que implican la inserción de un carbeno y un nitreno, respectivamente.

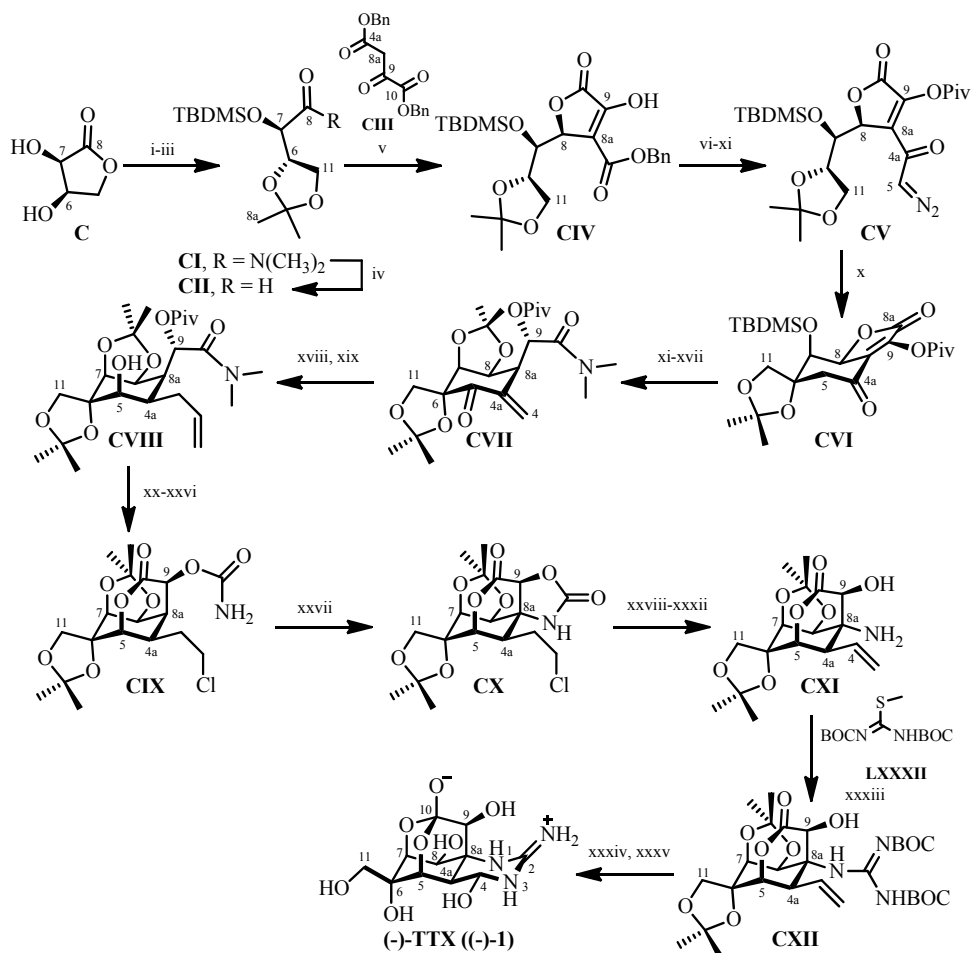
La γ -lactona del ácido D-eritrónico (C) elegido como material de partida quiral contiene estratégicamente dos de los centros estereogénicos de la (-)-TTX (C-6 y C-7), así como cuatro de sus ocho átomos de oxígeno. Además, la configuración de C-7 proporciona el estereocontrol necesario durante la condensación aldólica entre el oxalacetato **CIII** y el aldehído **CII**, accesible desde **C** en cuatro etapas,¹²⁵ para generar diastereoselectivamente la butenolida **CIV** (siendo la adición del enolato de **CIII** *anti* al sililéter de **CII**). En este proceso se incorporan otros dos de los futuros oxígenos de la TTX, lo que reduce al mínimo el número de etapas de oxidación a emplear a lo largo de la síntesis (Esquema 32).

La formación del esqueleto carbonado ciclohexánico del producto natural se lleva a cabo empleando una reacción de inserción C-H intramolecular de un carbeno de rodio¹²⁶ derivado de la α -diazocetona **CV**, obtenida en cuatro etapas desde el éster bencílico **CIV** por adición de diazometano. La descomposición del grupo diazo de C-5 catalizado por un complejo de Rh-acetamida ($\text{Rh}_2(\text{HNCOCPh}_3)_4$) da lugar, exclusivamente, a la ciclohexanona **CVI** con retención de la configuración del carbono tetrasustituído C-6.

¹²⁴ Hinman, A.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

¹²⁵ La amida **CI** (Esquema 32), sustrato de partida de la síntesis en la publicación original y precursor directo del aldehído **CII**, es preparada a partir de la γ -lactona del ácido eritrónico (C), aunque no especifican ni las condiciones de reacción en la etapa de sililación ni los rendimientos obtenidos. Ver: Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.

¹²⁶ Para una revisión bibliográfica sobre la inserción de carbenos metálicos a enlaces C-H, ver: Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.



Esquema 32. Síntesis asimétrica de (-)-TTX ((-)-1) de Du Bois y col.

A partir de la ciclohexanona **CVI** se prepara la δ -lactona **CIX**, que incorpora en C-9 el carbamato primario requerido para la aminación de C-8a (Esquema 32), mediante una secuencia de 16 etapas que implican: a) una hidrogenación selectiva del doble enlace $\Delta^{8,9}$ por la cara convexa de la butenolida **CVI**, b) una olefinación tipo Tebbe ($\text{Zn/TiCl}_4/\text{CH}_2\text{I}_2$)¹²⁷ en la que se introduce el carbono C-4, seguida de la oxidación alílica de C-5, proporciona la cetona α,β -insaturada **CVII** y c) a través de la adición conjugada de un vinil cuprato sobre **CVII** y la reducción de la cetona intermedia, ambas de forma diastereoselectiva, se obtiene el alcohol **CVIII**, cuya lactonización está facilitada por la orientación *axial* del hidroxilo nucleófilo de C-5 (único oxígeno de la TTX introducido por oxidación). En todas estas transformaciones, la conformación cóncavo-convexa de los sistemas bicíclicos tipo *cis*-perhidroindano generados, como la butenolida inicial **CVI** o el 7,8-acetonido **CVII** intermedio, controla la estereoselectividad observada en la instalación de los estereocentros C-4a, C-5, C-8a y C-9 del anillo de ciclohexano.

Como ya se ha apuntado, la aminación de C-8a se lleva a cabo mediante un proceso de inserción C-H intramolecular de nitreno de rodio generado mediante el tratamiento oxidativo ($\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{MgO}$), catalizado por un complejo de Rh-acetamida ($\text{Rh}_2(\text{HNCOCPh}_3)_4$), del correspondiente carbamato **CIX**.¹²⁸ La inserción del nitreno en el enlace del metino C-8a es estereoespecífica, dando lugar a la oxazolidinona **CX** con retención de su configuración (Esquema 32).

El intermedio **CX**, es obtenido con un 3.80% de rendimiento a partir de la amida **CI** (27 etapas), contiene todos los centros estereogénicos que presenta el *core* ciclohexánico de la (-)-TTX ((-)-**1**).

¹²⁷ Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.

¹²⁸ Sobre la metodología desarrollada por el grupo de Du Bois para la conversión de carbamatos a oxazolidinonas mediante una reacción de inserción C-H catalizada por Rh(II), ver: Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.

Una vez introducido el nitrógeno N-1 sobre C-8a, la hidrólisis del carbamato cíclico de **CX** libera el correspondiente amino-glicol **CXI**, cuyo tratamiento con la isotiourea **LXXXII** en presencia de HgCl_2 conduce al derivado guanidínico N-BOC protegido **CXII**.

Finalmente, la obtención del aldehído de C-4 por ozonólisis del grupo vinilo de **CXII**, seguida de una desprotección general en medio ácido (TFA/ H_2O), promueve la formación del hemiaminal cíclico (en el que participa la guanidina) y del ortoéster (que conforma la estructura de dioxadamantano) característicos de la TTX.¹²⁹ Con ello, Du Bois y col. completan la síntesis total de la (-)-TTX ((-)-**1**) en 35 etapas a partir de la γ -lactona del ácido D-eritrónico (**C**), con un rendimiento global de 1.40% desde la amida **CI**, ya que los autores no aportan datos sobre el rendimiento de las tres primeras etapas de la síntesis, en las cuales preparan la amida **CI** a partir de compuesto **C**.¹³⁰

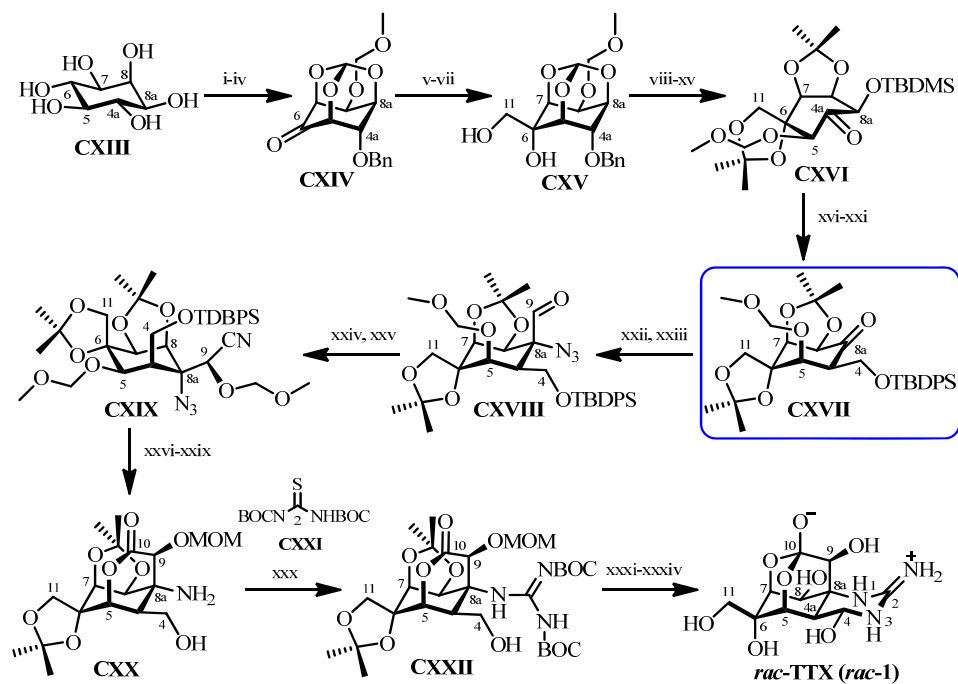
5.2.4. SÍNTESIS TOTAL DE *rac*-TTX DE SATO Y COL.

En 2005, Sato y col completaron una nueva síntesis total del racémico de la TTX (**1**) empleando como sustrato de partida *mio*-inositol (**CXIII**),¹³¹ compuesto *meso* cuyo esqueleto de ciclohexano hexahidroxilado comparte tres centros estereogénicos (C-5, C-7 y C-8) con el producto natural (Esquema 33).

¹²⁹ Finalmente, Du Bois obtiene una mezcla equimolecular de (-)-TTX ((-)-**1**) y 4,9-anhidro-TTX que, según indica, puede ser enriquecida en TTX (**1**), hasta una proporción [4:1], si se mantiene en medio ácido acuoso (TFA/ H_2O) durante cinco días.

¹³⁰ El precio de un envase de 1 g de la γ -lactona del ácido D-eritrónico (**C**), sustrato de partida de la presente síntesis total de (-)-TTX, dado por la casa comercial Aldrich es de 67 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹³¹ Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.



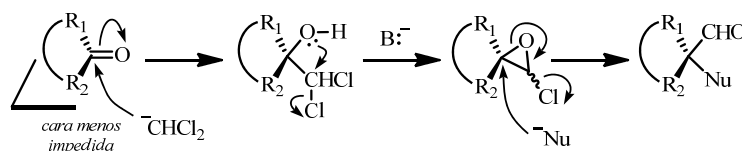
Clave: (i) $(\text{EtO})_3\text{CH}$, p -TsOH, DMF (70%); (ii) NaH, BnBr, DMF (81%); (iii) MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, CH_2Cl_2 (74%); (iv) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 (cuant.); (v) LDA, CH_2Cl_2 (76%); (vi) $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$, DMSO; (vii) NaBH_4 , MeOH (81% 2 etapas); (viii) NaH, BnBr, DMF (89%); (ix) HCl_{ac} (0.1M), MeOH (97%); (x) TBDMSCl, imidazol, DMF (62%); (xi) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 (93%); (xii) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P_2O_5 , CH_2Cl_2 (75%); (xiii) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH (97%); (xiv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 (75%); (xv) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 (95%); (xvi) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, Et_2O (63%); (xvii) NaH, THF (79%); (xviii) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, NaOH, H_2O_2 ; (xix) TBAF, CH_2Cl_2 (74% 2 etapas); (xx) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 (87%); (xxi) peryodinano Dess-Martin, CH_2Cl_2 (99%); (xxii) LDA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (79%); (xxiii) NaN_3 , éter 15-corona-5, DMSO (63%); (xxiv) TMSCN , $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ (45%); (xxv) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P_2O_5 , CH_2Cl_2 (93%); (xxvi) DIBAL, CH_2Cl_2 (87%); (xxvii) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_{4\text{ac}}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ (90%); (xxviii) H_2 , Pd/C, EtOH (cuant.); (xxix) TBAF, THF (90%); (xxx) CXXI, HgCl_2 , Et_3N , DMF (71%); (xxxi) PCC, CH_2Cl_2 ; (xxxii) HCl_{ac} (4M), dioxano; (xxxiii) TFA_{ac} (30%); (xxxiv) AcOH_{ac} (4%) (30% 4 etapas).

Esquema 33. Síntesis total de *rac*-TTX (*rac*-1) de Sato y col.

La estrategia empleada para incorporar sucesivamente los centros estereogénicos C-6, C-4a y C-8a, con la sustitución y estereoquímica propia de la TTX, implica la oxidación a cetona de los hidroxilos de dichas posiciones y su homologación posterior por adición estereocontrolada del nucleófilo adecuado.

En este sentido, la adición estereoselectiva del diclorometil-litio a las correspondientes cetonas de C-6 y C-8a por su cara menos impedida, seguida de

la apertura regioselectiva del espiro- α -cloroepóxido intermedio por el ataque nucleófilo de un hidróxido o una azida, respectivamente, conduciría a los correspondientes α -hidroxialdehído o α -azidoaldehído homólogos (Esquema 34).¹³²



Esquema 34. Método general de homologación de cetonas, vía espiro- α -cloroepóxidos, desarrollado por Sato y col.

La síntesis comienza con una reacción de 1,3,5-ortoformilación del *mio*-inositol **CXIII** (Esquema 33), que fija la conformación del anillo de ciclohexano y permite diferenciar los tres grupos hidroxilo libres restantes para obtener la cetona **CXIV** en cuatro etapas.

La cadena de hidroximetilo sobre C-6 se introduce mediante la adición estereoselectiva del anión del diclorometano ($\text{LDA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a la cetona **CXIV**, seguido del tratamiento con $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ del derivado α -hidroxidiclorometilo intermedio (Esquema 34).¹³³ La reducción del aldehído generado con NaBH_4 proporciona el 1,2-diol **CXV** como único diastereoisómero (Esquema 33).

A partir del intermedio **CXV**, son necesarias 14 etapas para incorporar el carbono C-4 de la TTX. Las ocho primeras se emplean para obtener la cetona

¹³² Sobre la preparación y aplicaciones de espiro- α -cloroepóxidos, ver: (a) Sato, K.; Sekiguchi, T.; Hozumi, T.; Yamazaki, T.; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3087-3090; (b) Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Katayama, M.; Kajihara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1469-1472.

¹³³ Sobre la metodología desarrollada por el grupo de Sato para preparar α -hidroxialdehídos a partir de α -hidroxidiclorometil derivados de cetonas, ver: (a) Sato, K.; Suzuki, K.; Ueda, M.; Kajihara, Y.; Hori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 225-230; (b) Sato, K.; Yamamoto, Y.; Hori, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2799-2800; (c) Sato, K.; Suzuki, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 83-84.

CXVI mediante una serie de manipulaciones de grupos protectores y la oxidación selectiva del alcohol de C-4a. Las seis siguientes, incluida una olefinación tipo Peterson, la posterior hidroboración del doble enlace generado y la oxidación de C-8a, implican la formación de la ciclohexanona **CXVII**,¹³⁴ que presenta una cadena de hidroximetilo como precursor del aldehído C-4.

La ciclohexanona **CXVII** reacciona con LDA en diclorometano generando estereoselectivamente el correspondiente 2,2-dicloroetanol derivado (Esquema 34), produciéndose el ataque nucleófilo de anión por la cara menos impedida del carbonilo de C-8a (*anti* a los oxígenos *1,3-diaxiales* de C-3 y C-5). La formación del espiro- α -cloroepóxido y posterior apertura regioselectiva por la adición de un anión azida, dan lugar al α -azidoaldehído **CXVIII** que incorpora con la estereoquímica correcta el nitrógeno N-1 sobre C-8a.

La reacción del aldehído **CXVIII** con TMSCN genera de forma estereoselectiva la cianhidrina **CXIX** termodinámicamente más estable, incorporando el futura carbona carboxílico de C-10 como un grupo ciano (Esquema 33). Dicha cianhidrina contiene todos los centros estereogénicos del *core* ciclohexánico de la TTX (incluido C-9) con la estereoquímica propia del producto natural y es obtenida a partir del *mio*-inositol **CXIII** con un rendimiento de 0.44% en 25 etapas.

Tras una serie de reacciones de reducción y desprotección, se obtiene la δ -lactona **CXX** que posee una amina libre sobre C-8a y cuyo tratamiento con la tiourea **CXXI** en presencia de HgCl₂ y Et₃N permite incorporar el grupo guanidinio de **CXXII** (Esquema 33).

Para terminar, después de generar el aldehído de C-4 por oxidación del alcohol **CXXII** con PCC, la desprotección general en medio ácido conlleva la

¹³⁴ La ciclohexanona **CXVII** es el intermedio que tanto Sato y col (2008 y 2010) como Alonso y col (2010) escogieron sintetizar para llevar a cabo sus respectivas síntesis formales de TTX (**1**).

formación tanto del hemiaminal como del ortoéster presentes en la TTX (**1**).¹³⁵ De este modo, Sato y col. completan la síntesis total del *rac*-TTX (***rac*-1**) con un rendimiento global del 0.07% en 34 etapas.¹³⁶

5.2.5. TABLA RESUMEN DE LAS SÍNTESIS TOTALES DE TTX

A modo de resumen, en la Tabla 5 se recogen los aspectos sintéticos más significativos de las cinco síntesis totales de TTX (**1**) publicadas hasta la fecha. Todas ellas son secuencias largas (33-72 etapas) y siguen una estrategia lineal. Además, la eficiencia de la síntesis de la *rac*-TTX (***rac*-1**) de Kishi y col. (rto. global 0.46%) sólo es superada por la aproximación a la (-)-TTX ((-)-**1**) enantioméricamente pura desarrollada por el grupo de Du Bois (rto. global 1.40%).

Actualmente, debido a su actividad farmacológica y potencial aplicación terapéutica ha aumentado el interés por elaborar una síntesis total de TTX rentable y eficiente, que: a) por un lado, permita acceder a nuevos análogos (naturales o no), tanto racémicos como enantioméricamente puros y b) por otro, pueda ser utilizada para la producción industrial de TTX, ya que ésta se aísla en pequeñas cantidades y su fuente natural (algunas especies de pez globo)¹³⁷ es de difícil renovación.

¹³⁵ Finalmente, se aísla una mezcla de *rac*-TTX (***rac*-1**) y *rac*-4,9-anhidro-TTX en una proporción [3:1], respectivamente.

¹³⁶ El precio de un envase de 25 g de *mio*-inositol (**CXIII**), sustrato de partida de la presente síntesis total de *rac*-TTX, dado por la casa comercial Aldrich es de 30.20 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹³⁷ Para extraer ~ 90 mg de TTX (**1**) son necesarios entre 45 y 90 Kg de ovarios de algunas especies de pez globo del género *Takifugu*.

Síntesis	<i>rac</i> -TTX	(-)-TTX	(-)-TTX	(-)-TTX	<i>rac</i> -TTX
Autor	Kishi y col.	Isobe y col.	Isobe y col.	Du Bois y col.	Sato y col.
Referencia	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1972 , 94, 9217-9221	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003 , 125, 8798-8805	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2004 , 43, 4782-4785	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003 , 125, 11510-11511	<i>J. Org. Chem.</i> 2005 , 70, 7496-7504
Nº de etapas	33	72	40	35	34
Rto. global	0.46%	0.22%	0.28%	1.40% (32 etapas)	0.07%
Sustrato de partida	2-acetil-5-metilhidroquinona	2-acetoxi- <i>O</i> -triacetil-D-glucal	levoglucosanona	γ -lactona del ác. D-eritrónico	<i>mio</i> -inositol
Aspectos claves de la síntesis	<p>Generación del esqueleto ciclohexánico mediante una reacción de Diels-Alder</p> <p>Control cíclico en la formación de 6 centros estereogénicos</p> <p>Introducción del N en C-8a por una transposición de Beckmann</p> <p>Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una apertura de epóxido intramolecular promovida por una carboxilato</p> <p>Fuente de guanidina: ditiocarbonimidato</p> <p>Sólo grupos protectores cetilo y cetil</p>	<p>Formación del esqueleto ciclohexánico siguiendo la secuencia: acoplamiento de Sonogashira, transposición de Claisen y condensación aldólica intramolecular</p> <p>Introducción del N de C-8a por adición conjugada intramolecular de un carbamato sobre un éster α,β-insaturado</p> <p>Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una apertura de epóxido intramolecular promovida por un enolato</p> <p>Fuente guanidina: isotiourea</p> <p>33 etapas de manipulación de grupos protectores</p>	<p>Generación del esqueleto ciclohexánico mediante una reacción de Diels-Alder</p> <p>Introducción del N de C-8a (protegido como trichloroacetamida) por una transposición de Overman</p> <p>Utilización de un acetileno como equivalente sintético de ácido carboxílico</p> <p>Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una apertura de epóxido intramolecular promovida por una carboxilato</p> <p>Fuente guanidina: isotiourea</p> <p>Estrategia que permite preparar desoxi análogos de un intermedio común</p>	<p>Insertión de carbenos y nitrenos a enlaces C-H no activados utilizando Rh como catalizador</p> <p>Formación del esqueleto ciclohexánico y el centro cuaternario C-6 mediante una adición aldólica de oxalacetato, seguida de la inserción intramolecular de un Rh-carbeno</p> <p>Introducción del N de C-8a por inserción intramolecular de un Rh-nitreno</p> <p>O-5 es el único oxígeno introducido por oxidación</p> <p>Aldehído de C-4 enmascarado como grupo vinilo</p> <p>Fuente de guanidina: tioisourea</p>	<p>Esqueleto ciclohexánico incorporado en el sustrato</p> <p>Ortoformilación inicial permite la desimetrización del compuesto <i>meso</i></p> <p>Generación de los centros cuaternarios C-8a y C-6 mediante la apertura regioselectiva del correspondiente espiro-α-cloropóxido derivado (equivalente sintético de hidroximetilo) promovida por un hidróxido (OH en C-6) o una azida (N en C-8a), respectivamente</p> <p>Introducción de C-4 vía olefinación de Peterson y C-9 como cianhidrina</p> <p>Fuente de guanidina: tiourea</p>

Tabla 5. Síntesis totales de tetrodotoxina publicadas hasta la fecha.

5.3. SÍNTESIS FORMALES DE TETRODOTOXINA (TTX)

Hasta la fecha, únicamente existen tres síntesis formales de tetrodotoxina, dos de ellas asimétricas, que han sido desarrolladas por los grupos de investigación de:

- **K. Sato:** Primera síntesis formal de (-)-TTX ((-)-**1**) enantioméricamente pura en 2008, en la propone una síntesis alternativa del intermedio **CXVII**,¹³⁸ que mejora sustancialmente el rendimiento con el que anteriormente obtuvieron dicho intermedio. En 2010, Sato y col. publican una nueva síntesis formal de (-)-TTX ((-)-**1**) en la que de nuevo preparan el ciclohexanona **CXVII** sin mejorar el rendimiento ya obtenido.
- **R. Alonso:** Síntesis del racémico del compuesto **CXVII**, que constituye una nueva síntesis formal de la *rac*-TTX (*rac*-**1**).

5.3.1. SÍNTESIS FORMAL DE (-)-TTX DE SATO Y COL.

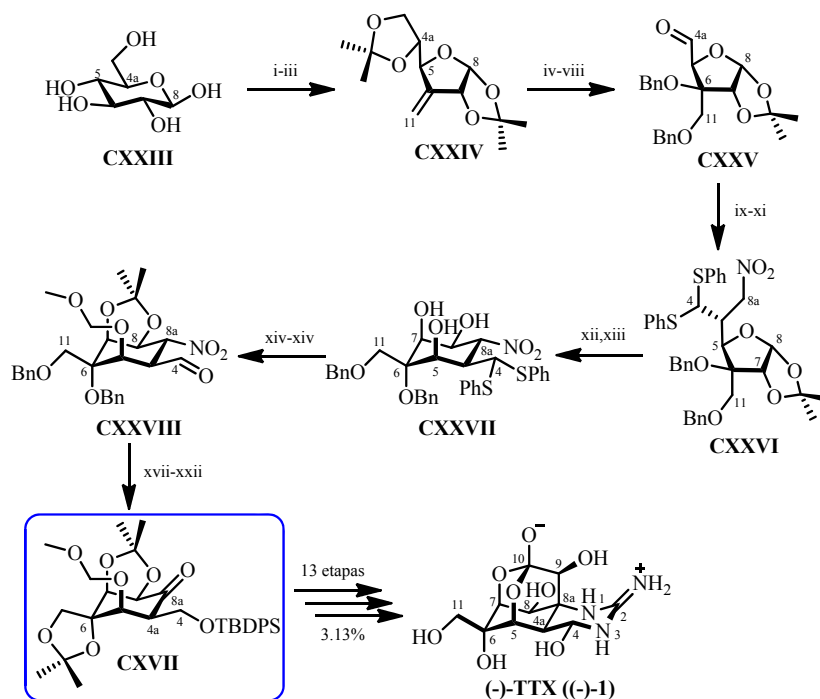
La primera síntesis formal de tetrodotoxina (**1**), en su forma enantiopura,¹³⁹ fue publicada por el grupo de Sato en 2008 (Esquema 35). En ella se describe la preparación de la ciclohexanona **CXVII**, la cual fue preparada en su forma racémica en 21 etapas con un rendimiento del 2.11% desde el *mio*-inositol (**CXIII**), en su síntesis total de *rac*-TTX (*rac*-**1**) publicada en 2005.^{140,141}

¹³⁸ La ciclohexanona **CXVII** es un intermedio avanzado preparado por Sato y col. en su síntesis total de *rac*-TTX publicada en 2005, ver: Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.

¹³⁹ Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshida, S.; Nagai, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1234-1242.

¹⁴⁰ Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.

¹⁴¹ Por otro lado, en 1991 Sato y col. publicaron la síntesis del nitrociclohexano **CXXVII** (utilizando distintos grupos protectores) a partir de D-glucosa, como intermedio clave en la síntesis de la (-)-TTX ((-)-**1**), sin llegar a su consecución. Ver: Sato, K.; Kajihara, Y.; Nakamura, Y.; Yoshimura, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1559-1562.



Clave: (i) I_2 , acetona, t.a.; (ii) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -65°C ; (iii) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, NaH, Et_2O , t.a. (66% 3 etapas); (iv) *m*-CPBA, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, (86%); (v) NaOH_{ac} (1M), THF (86%); (vi) BnBr, NaH, DMF, t.a. (95%); (vii) AcOH_{ac} (70%), t.a. (cuant.); (viii) NaIO_4 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$; (ix) MeNO_2 , NaOMe, MeOH, t.a. (75% 2 etapas); (x) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C (85%); (xi) $\text{CH}_2(\text{SPh})_2$, *n*-BuLi, THF, -78°C (80%); (xii) AcOH_{ac} (85%), reflujo; (xiii) NaHCO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, t.a. (84% 2 etapas); (xiv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 , t.a. (86%); (xv) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P_2O_5 , CH_2Cl_2 , t.a. (93%); (xvi) NBS, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.; (xvii) NaBH_4 , MeOH, t.a. (82% 2 etapas); (xviii) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , t.a. (95%); (xix) O_3 , $^t\text{BuOK}$, tolueno, -78°C ; (xx) Zn, AcOH, t.a. (79% 2 etapas); (xxi) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, THF, t.a.; (xxii) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 , t.a. (79% 2 etapas).

Esquema 35. Primera síntesis formal de (-)-TTX ((-)-1) de Sato y col.

La síntesis comienza con la preparación en tres etapas de la furanosa **CXXIV** a partir de la D-glucosa (**CXXIII**),¹⁴² compuesto quiral que contiene un

¹⁴² Para la preparación de la furanosa **CXXIV** a partir de la D-glucosa (**CXXIII**) utilizando la secuencia indicada, ver: (a) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415-3416; (b) Yoshimura, J.; Sato, K.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1977**, 1327-1330; (c) Szarek, W.A.; Jewell, J. S.; Szczerek, I.; Jones, J. K. N. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 4473-4476.

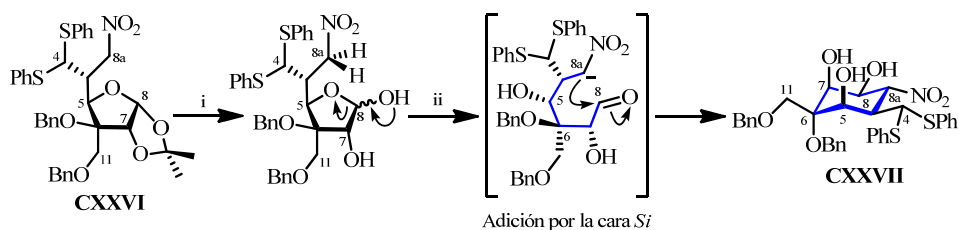
centro estereogénico de la (-)-TTX (C-7), así como seis de sus once carbonos (Esquema 35).

A continuación, se obtiene el aldehído **CXXV** que incorpora el grupo formilo sobre C-5, necesario para la introducción tanto de C-4 como de C-8a, mediante una secuencia de cinco etapas que incluye: a) la epoxidación del doble enlace completamente estereoselectiva por la cara convexa de la furanosa **CXXIV** (menos impedida estéricamente), b) la formación del estereocentro de C-6 mediante la apertura en medio básico del correspondiente oxirano y c) la ruptura oxidativa del 1,2-glicol generado que libera el aldehído en C-4a (Esquema 35).

La reacción de Henry del aldehído **CXXV** conduce de manera diastereoselectiva a la formación de un nitroalcohol, que tras la eliminación de su grupo hidroxilo, genera un nitro α,β -insaturado el cual permite mediante una adición conjugada de un ditiocarbanión ($\text{CH}_2(\text{SMe})_2/n\text{-BuLi}$), la formación diastereoselectiva de la nitrofuranosa **CXXVI**, termodinámicamente más estable. Dicha furanosa incorpora los carbonos C-4 y C-8a, además del aldehído de C-4 enmascarado como un ditioacetal.

A continuación, la formación del nitrociclohexano **CXXVII** se iniciaría con la desprotección quimioselectiva en medio ácido del grupo acetal de la nitrofuranosa **CXXVI**. El tratamiento en medio básico del correspondiente hemiacetal permitiría su apertura y la formación de un anión sobre la posición C-8a, el cual se adicionaría estereoselectivamente por la cara *Si* del aldehído de C-8 (reacción de Henry), constituyéndose así el esqueleto carbonado ciclohexánico de la (-)-TTX (Esquema 36).¹⁴³

¹⁴³ La estereoselección en la formación del (8*S*,8a*R*)-nitrociclohexano **CXXVII** se explica en base a la estabilidad del producto final, ya que la adición del citado anión sobre C-8a por la cara *Re* del aldehído conduciría al (8*R*,8a*S*)-nitrociclohexano **CXXVII** que presentaría repulsiones *1,3-diaxiales* entre los sustituyentes de las posiciones C-6 y C-8a.



Clave: (i) AcOH_{ac} (85%), reflujo; (ii) NaHCO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, t.a.

Esquema 36. Propuesta mecanística para la formación del nitrociclohexano **CXXVII**.

El nitrociclohexano **CXXVII** contiene ocho de los once carbonos presentes en la (-)-TTX, además de disponer con la estereoquímica correcta las funciones oxigenadas sobre los carbonos C-5, C-6, C-7 y C-8 junto con el oxígeno de C-11.

En las 9 etapas restantes, Sato y col. realizan manipulaciones de los diversos grupos protectores a fin de ajustar el grado de oxidación sobre las posiciones C-4 y C-8a consiguiéndose de este modo la preparación de la cetona **CXVII**.

En resumen, con la preparación del compuesto **CXVII** Sato y col. completan la síntesis de (-)-TTX ((-)-**1**) en 35 etapas a partir de D-glucosa (**CXXIII**).¹⁴⁴ El rendimiento global obtenido por Sato y col. para (-)-TTX ((-)-**1**) mediante esta ruta sintética es del 0.24%, el cual supera con mucho al obtenido en su síntesis total de *rac*-TTX de 2005 (0.07%).¹⁴⁵

¹⁴⁴ El precio de un envase de 25 g de D-glucosa (**CXXIII**), sustrato de partida de la presente síntesis formal de (-)-TTX, dado por la casa comercial Aldrich es de 18.80 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹⁴⁵ El rendimiento obtenido por Sato y col. para la cetona **CXVII** mediante esta ruta sintética es del 7.72%, el cual supera con mucho al obtenido para el mismo intermedio en su síntesis total *rac*-TTX (**rac-1**) de 2005 (2.11%).

En 2010, Sato y col publicaron otra síntesis formal de (-)-TTX ((-)-**1**)¹⁴⁶ en la que de nuevo preparan la ciclohexanona **CXVII** empleando como producto de partida quiral un derivado comercial de la D-glucosa, el D-glucopiranosido **CXXIX**. En ambas síntesis formales Sato emplea una táctica común consistente en la construcción del anillo ciclohexánico carbonado de la TTX (**1**) a partir de sendos carbohidratos (una furanosa en el caso de la primera y una piranosa en la segunda).

La síntesis comienza con la preparación del diol **CXXX** a partir del D-glucopiranosido **CXXIX**, que contiene tres de los estereocentros presentes en el producto natural (C-5, C-7 y C-8), mediante una secuencia de cuatro etapas que incluye: a) la bencilación locoselectiva del hidroxilo de C-7,¹⁴⁷ b) una oxidación tipo Swern del hidroxilo de C-6, c) una olefinación tipo Peterson, que permite la incorporación del carbono C-11.

Una vez preparado el diol **CXXX**, la protección secuencial de los hidroxilos de las posiciones C-5 y C-8a con grupos ortogonales, permitirá la epoxidación diastereoselectiva del doble enlace por su cara β (más accesible)¹⁴⁸ dando lugar al oxirano **CXXXI**, que incorpora con la estereoquímica adecuada el estereocentro C-6 propio de la TTX.

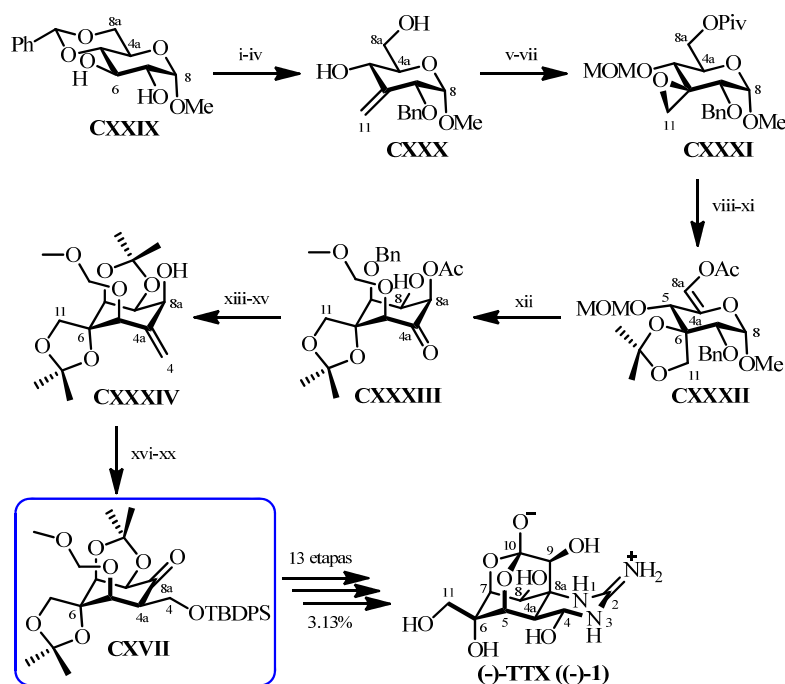
A continuación, el tratamiento en medio básico (*n*-Bu₄NOH/H₂O) del intermedio **CXXXI** produce la apertura locoselectiva del epóxido, que genera la funcionalidad propia de la TTX sobre la posición C-6, además de la desprotección

¹⁴⁶ Akai, S.; Seki, H.; Sugita, N.; Kogure, T.; Nishizawa, N.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Yoshimura, J.; Sato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 279-289.

¹⁴⁷ Fairweather, J. K.; McDonough, M. J.; Stick, R. V.; Tilbrook, D. M. G. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 197-205.

¹⁴⁸ En las estructuras cíclicas de seis miembros (ciclohexanos o tetrahidropiranos) mostradas en el Esquema 37, se denominará cara β a aquella por la que se encuentren las funciones oxigenadas de las posiciones C-5 y C-7. La cara α será la opuesta a la cara β .

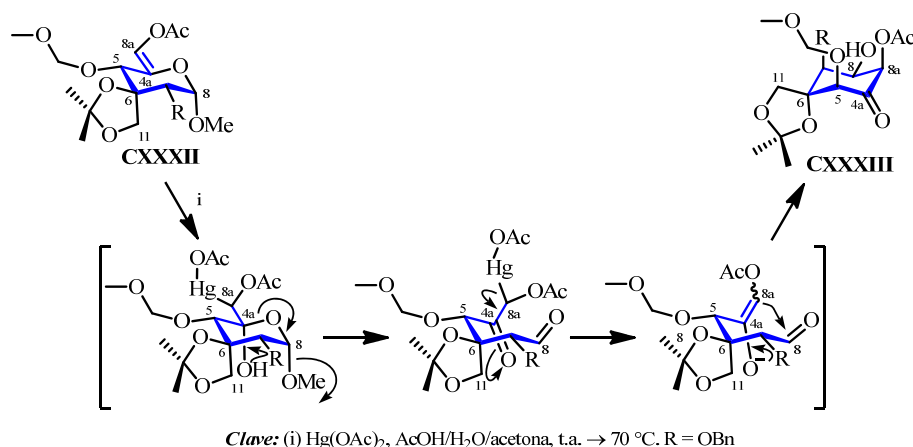
quimioselectiva del hidroxilo de C-8a, que tras su oxidación y posterior enolización en medio básico, genera el enoleterpiranosa **CXXXII**.



Clave: (i) bencilación (no aportan datos); (ii) oxidación de Swern (no aportan datos); (iii) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1), t.a.; (iv) AcOH_{ac} (60%), t.a. \rightarrow 70 °C (93% 2 etapas); (v) PivCl , Py , CH_2Cl_2 , 0 °C \rightarrow t.a. (94%); (vi) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P_2O_5 , CH_2Cl_2 , tamiz 4 Å, t.a. (84%); (vii) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , t.a. \rightarrow 55 °C (75%); (viii) *n*- $\text{Bu}_4\text{NOH}_{\text{ac}}$ (40%), THF, t.a. \rightarrow reflujo (83%); (ix) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*- TsOH , CH_2Cl_2 , t.a. (75%); (x) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C; (xi) Ac_2O , K_2CO_3 , CH_3CN (72% 2 etapas); (xii) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{acetona}$, t.a. \rightarrow 70 °C (58%); (xiii) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH , t.a. (cuant.); (xiv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*- TsOH , H_2O , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ (1:1), t.a. (66%); (xv) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, Et_2O , 0 °C (56%); (xvi) TBDMSCl , imidazol, CH_2Cl_2 , t.a. (88%); (xvii) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 0 °C y luego NaOH_{ac} (10%), H_2O_2 (30%); (xviii) TBAF , THF, t.a. (74%); (xix) TBDPSCl , imidazol, CH_2Cl_2 , t.a.; (xx) peryodinato Dess-Martin, CH_2Cl_2 (91% 2 etapas).

Esquema 37. Segunda síntesis formal de (-)-TTX ((-)-1) de Sato y col.

El paso clave en la construcción del esqueleto carbonado ciclohexánico de la TTX, consiste en una carbociclación de Ferrier del intermedio **CXXXII** catalizada una sal de mercurio ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$) en medio ácido que conduce diastereoselectivamente a la cetona **CXXXIII** (Esquema 38).



Esquema 38. Mecanismo propuesto para la formación de la cetona **CXXXVI**.

La cetona **CXXXIII** contiene siete de los once carbonos presentes en la (-)-TTX, además de disponer con la estereoquímica correcta las funciones oxigenadas sobre los carbonos C-5, C-6, C-7 y C-8 junto con el oxígeno de C-11.

Finalmente, se obtiene la cetona **CXVII** mediante una secuencia de ocho etapas que incluyen: a) la introducción del carbono C-4 mediante una olefinación tipo Peterson, b) la hidrobioración del doble enlace $\Delta^{4,4a}$ y posterior hidrólisis en medio básico que introduce la función oxigenada sobre C-4 y c) la oxidación del hidroxilo sobre C-8a que genera un grupo carbonilo sobre dicha posición.

De esta manera, con la preparación de la cetona **CXVII** Sato y col. completan su segunda síntesis formal de (-)-TTX a partir del D-glucopiranosido **CXXIX**,¹⁴⁹ con un rendimiento global del 0.10% en 33 etapas.¹⁵⁰

¹⁴⁹ El precio de un envase de 25 g de D-glucopiranosido **CXXIX**, sustrato de partida de la presente síntesis formal de (-)-TTX, dado por la casa comercial Aldrich es de 112 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹⁵⁰ El rendimiento obtenido por Sato y col. para la cetona **CXVII** mediante esta ruta sintética es del 3.06%, el cual no consigue superar al obtenido para el mismo intermedio en su primera síntesis formal *rac*-TTX de 2008 (7.72%).

5.3.2. SEGUNDA APROXIMACIÓN SINTÉTICA. SÍNTESIS FORMAL DE *rac*-TTX DE ALONSO Y COL.

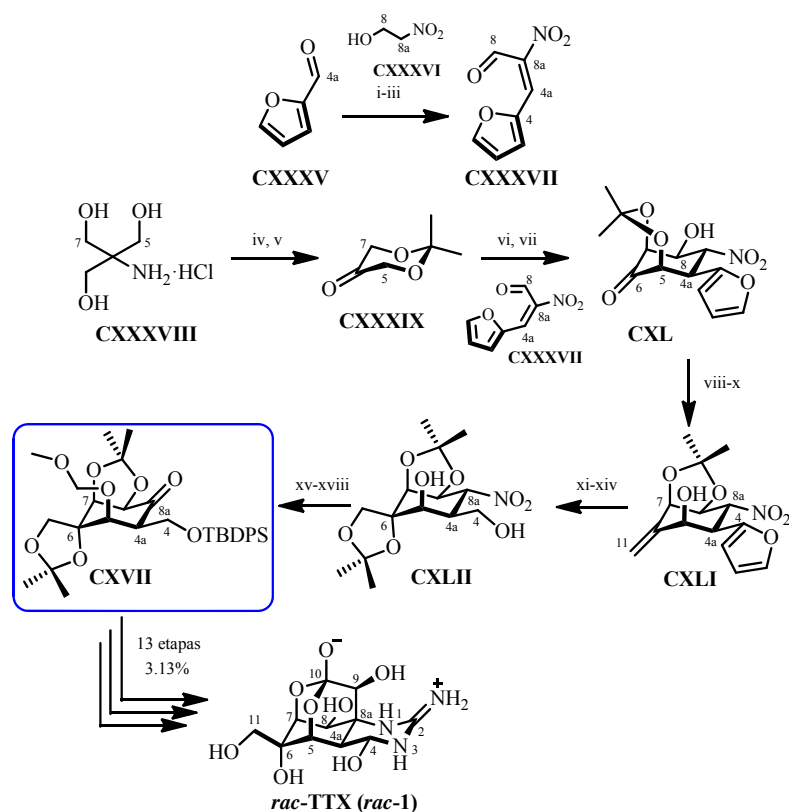
En 2010, el grupo de investigación de Alonso publicó la última síntesis formal de *rac*-TTX (***rac*-1**) existente hasta la fecha.¹⁵¹ En ella, preparan mediante una estrategia convergente la cetona **CXVII**, preparada por Sato y col en su síntesis total de *rac*-TTX (***rac*-1**) en 2005.

En esta síntesis, el paso clave para la construcción del esqueleto ciclohexánico carbonado de la TTX consiste en una anelación en medio básico que permite la instalación diastereoselectiva de los centros estereogénicos C-4a, C-5, C-7 y C-8.

La síntesis comienza con una condensación de Henry entre furfural (**CXXXV**) y 2-nitroetanol (**CXXXVI**) en medio básico y posterior hidrólisis ácida que conduce a la formación del correspondiente de un nitroalqueno, cuyo hidroxilo alílico es oxidado con IBX para dar el nitropropenal **CXXXVII** que incorpora cuatro de los once carbonos de la *rac*-TTX (***rac*-1**) (C-4, C-4a, C-8 y C-8a), junto con la función oxigenada de C-8 (Esquema 39).

Por otra parte, se prepara la dioxanona **CXXXIX** a partir de la tri(hidroxialquil)amina **CXXXVIII** mediante la protección los hidroxilos de C-5 y C-7 como su dimetilacetal y posterior ruptura oxidativa (NaIO₄/KH₂PO₄) de la correspondiente hidroxialquilamina, que genera un grupo carbonilo sobre C-6 (Esquema 39).

¹⁵¹ Cagide-Fajín, F.; Alonso, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6741-6747.

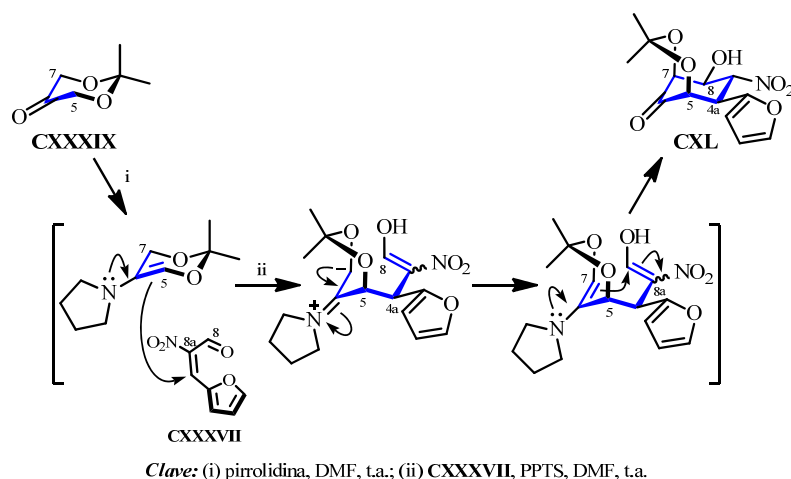


Clave: (i) CXXXVI, KOH_{ac} , $-16\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (ii) HCl_{ac} , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (99% 2 etapas); (iii) IBX, AcOEt , $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cuant.); (iv) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, DMF, t.a.; (v) NaIO_4 , KH_2PO_4 , H_2O , $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (57% 2 etapas); (vi) pirrolidina, DMF, t.a.; (vii) CXXXVII, PPTS, DMF, t.a. (30% 2 etapas); (viii) $\text{CH}_2\text{C}(\text{OMe})\text{CH}_3$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a. (97%); (ix) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (96%); (x) *p*-TsOH, acetona, t.a. (85%); (xi) OsO_4 , NMO, THF/ H_2O , t.a.; (xii) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH· H_2O , acetona, t.a. (77% 2 etapas); (xiii) RuCl_3 · H_2O , NaIO_4 , $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, t.a. (52%); (xiv) BH_3 ·THF, THF, t.a. (68%); (xv) TBDPSCl , imidazol, CH_2Cl_2 , t.a. (81%); (xvi) $t\text{-BuOK}$, tolueno, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$; (xvii) O_3 , tolueno, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (xviii) Zn, AcOH , tolueno, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (45% 3 etapas).

Esquema 39. Síntesis formal de *rac*-TTX (*rac*-1) de Alonso y col.

En la etapa convergente, la reacción de anelación [3+3] entre el nitropropenal CXXXVII y la dioxanona CXXXIX (Esquema 40) conduce diatereoselectivamente a la formación del nitrociclohexano CXL, formándose así el esqueleto carbonado ciclohexánico de la *rac*-TTX. El tratamiento de la dioxanona CXXXIX con pirrolidina generaría la correspondiente enamina, la cual

mediante una adición tipo Michael al nitropropenal **CXXXVII** generaría un intermedio *zwiteriónico* enólico que permitiría la ciclación intramolecular (6-*endo-trig*, favorecida por la reglas de Baldwin)¹⁵² dando lugar al nitrociclohexano **CXL**.



Esquema 40. Propuesta mecanística para la formación del nitrociclohexano **CXL**.

Finalmente, el carbono C-6 de la cetona **CXVII** se introduce mediante una reacción de Wittig ($\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}/n\text{-BuLi}$). El resto de etapas se centra en ajustar el estado de oxidación de los carbonos C-4, C-6, C-7 y C-8 hasta llegar al intermedio **CXVII**, producto final de la síntesis formal.

De este modo, con la preparación de la cetona **CXVII** Alonso y col. completan su síntesis formal de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) a partir del cloruro de tri-

¹⁵² Para una revisión de las reglas de Baldwin, ver: (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734-736; (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3746-3852.

(hidroximetil)amonio (**CXXXVIII**)¹⁵³ con un rendimiento del 0.028% en 31 etapas.¹⁵⁴

5.3.3. TABLA RESUMEN DE LAS SÍNTESIS FORMALES DE TTX

A modo de resumen, en la Tabla 6 se recogen los aspectos sintéticos más significativos de las tres síntesis formales de TTX (**1**) publicadas hasta la fecha. Todas ellas centran sus esfuerzos en preparar el mismo intermedio, la cetona **CXVII**, preparada por primera vez por Sato y col. en su síntesis total de *rac*-TTX (***rac*-1**) de 2005. Por otro lado, mientras que Sato sigue una estrategia lineal para la preparación de dicha cetona, Alonso sigue una estrategia convergente.

¹⁵³ El cloruro tri-(hidroxialquil)amonio **CXXXVIII**, sustrato de partida de la presente síntesis formal de *rac*-TTX, ha sido descatalogado del listado de productos de la casa comercial Aldrich. En su lugar, se da el precio de un envase de 100 g de la correspondiente tri-(hidroxialquil)amina libre, por la casa comercial Aldrich que es de 21.40 €. Ver: <http://www.sigmaaldrich.com/spain.html> (consultado: 27 de Abril de 2012).

¹⁵⁴ El rendimiento obtenido por Alonso y col. en su síntesis formal de *rac*-TTX para la cetona **CXVII** (intermedio común con la síntesis total de *rac*-TTX (***rac*-1**) desarrollada por Sato y col. en 2005) es del 0.88%.

Síntesis	(-)-TTX	(-)-TTX	rac-TTX
Autor	Sato y col.	Sato y col.	Alonso y col.
Referencia	<i>J. Org. Chem.</i> 2008 , <i>73</i> , 1234-1242	<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> 2010 , <i>83</i> , 279-289	<i>Eur. J. Org. Chem.</i> 2010 , 6741-6747
Nº de etapas ^a	35	33	31
Rto. global ^b	0.24%	0.10%	0.028%
Sustrato de partida	D-glucosa	4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosido	cloruro de tri(hidroximetil)amonio
Aspectos claves de la síntesis	<p>La síntesis sigue una estrategia lineal.</p> <p>Generación del esqueleto ciclohexánico mediante la carbociclación de una furanosa por reacción de Henry.</p> <p>Introducción estereocontrolada de un grupo formilo sobre C-4a enmascarado como un ditiano</p> <p>Instalación del estereocentro C-6 mediante una epoxidación completamente estereoselectiva.</p> <p>14 etapas de manipulación de grupos protectores.</p> <p>Triplifica el rendimiento obtenido en su síntesis total de 2005.</p>	<p>La síntesis sigue una estrategia lineal.</p> <p>Generación del esqueleto ciclohexánico mediante la carbociclación de una piranosa por reacción de Ferrier (II).</p> <p>Introducción del carbono C-4 mediante una olefinación tipo Peterson.</p> <p>Instalación del estereocentro C-4a mediante una hidrobromación estereoselectiva del doble enlace $\Delta^{4,4b}$ por su cara menos impedida.</p> <p>Instalación del estereocentro C-6 mediante una epoxidación completamente estereoselectiva.</p> <p>15 etapas de manipulación de grupos protectores.</p>	<p>La síntesis sigue una estrategia convergente.</p> <p>Generación del esqueleto ciclohexánico mediante una anelación [3+3] entre un aldehído α,β-insaturado y una cetona que permite instalar diastereoselectivamente los estereocentros de C-4a, C-5, C-7 y C-8.</p> <p>Introducción del carbono C-6 mediante una reacción de Wittig.</p> <p>Instalación del centro cuaternario C-6 mediante una dihidroxilación diastereoselectiva por la cara menos impedida.</p> <p>10 etapas de manipulación de grupos protectores.</p>

^a El número de etapas arriba indicados, se refieren al número de pasos sintéticos necesarios para llegar hasta la TTX desde los sustratos de partida.

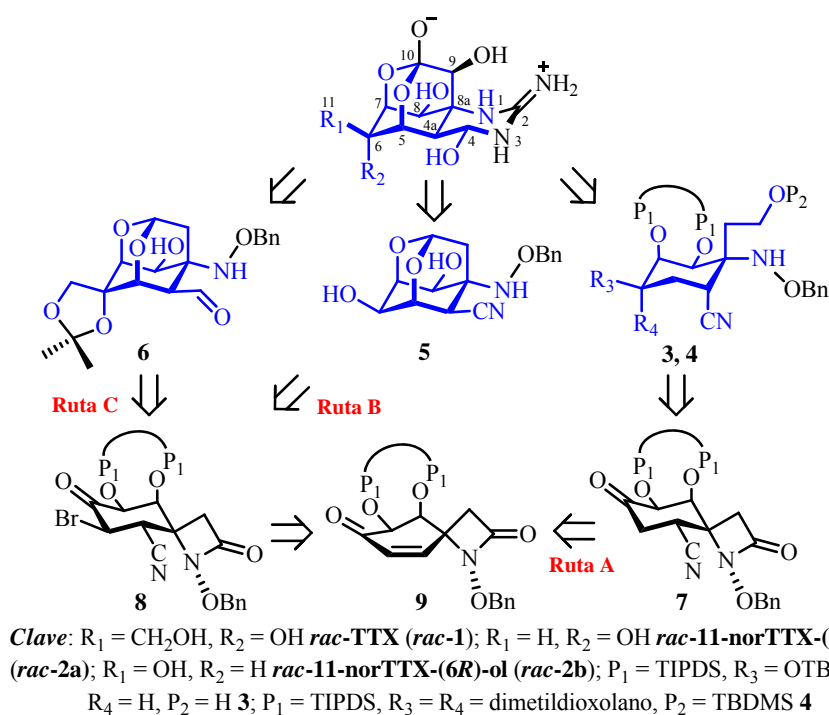
^b El rendimiento señalado indica el rendimiento de TTX que se obtendría si a partir de la cetona **CXVII** (intermedio común de la tres síntesis formales) se continuase la síntesis mediante la ruta establecida por Sato y col. en su síntesis total de rac-TTX de 2005.

Tabla 6. Síntesis formales de tetrodotoxina publicadas hasta la fecha.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

OBJETIVOS

El objetivo práctico de la presente Tesis Doctoral consiste en la síntesis total de estructuras ciclohexánicas altamente funcionalizadas (compuesto **3** y compuesto **4** y de las estructuras tipo dioxadamantano (compuestos **5** y **6**) que constituyen el *core*¹ de la tetrodotoxina. Para conseguirlo se desarrollará el siguiente esquema retrosintético (Esquema I):

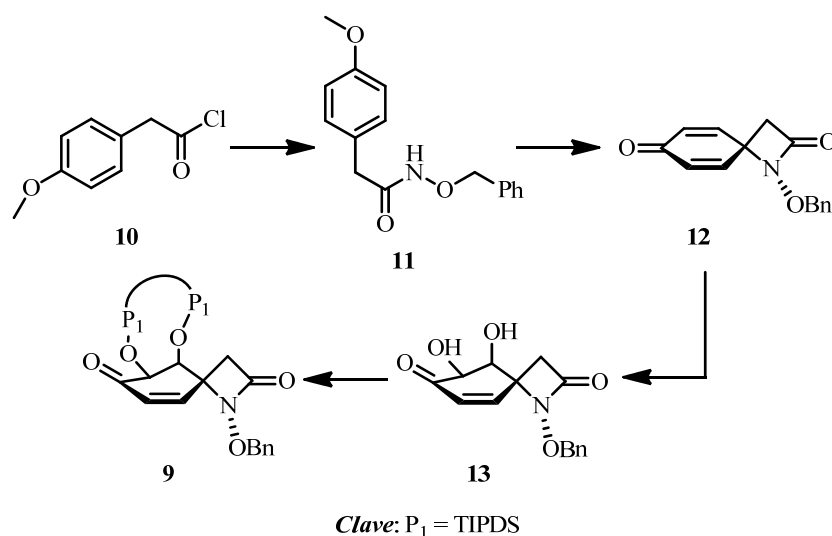


Esquema I. Esquema retrosintético de *rac*-TTX (*rac*-**1**) y *rac*-11-norTTX (*rac*-**2a** y *rac*-**2b**) (se resalta en color azul el *core* de los compuestos de la familia de la tetrodotoxina).

¹ Para una revisión del significado de la palabra *core*, ver el apartado de *Nomenclatura* de la presente Memoria: Consideraremos *core* de los compuestos de la familia de la tetrodotoxina a su esqueleto de ciclohexano altamente funcionalizado que incorpora, con la stereoquímica relativa apropiada, los carbonos C-9 y C-10 del puente carbonado del ortoéster, el carbono convenientemente sustituido C-4, el nitrógeno que soporta el grupo guanidinio (N-1) y las posiciones oxigenadas C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 y C-9.

La síntesis del *core* de los compuestos de la familia de la tetrodotoxina se realizará a partir de la ciclohexenona **9**, cuyo esqueleto carbonado es precursor de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez átomos de carbono, de los oxígenos de las posiciones C-7 y C-8² con la disposición estereoquímica adecuada y del nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica tal y como se encuentra en los compuestos de la familia de la tetrodotoxina.

La síntesis de la ciclohexenona **9** se realizará de acuerdo con el siguiente esquema sintético (Esquema II).



Esquema II. Esquema sintético de la ciclohexenona **9**
(producto de partida elegido para las rutas A, B y C).

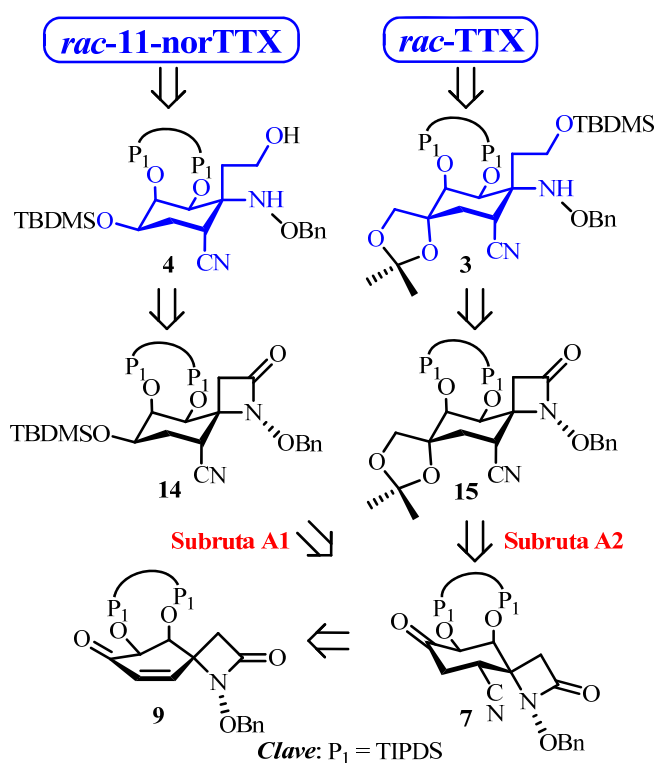
La síntesis comenzará con la preparación de la *N*-alcoxiámina **11** por reacción de sustitución nucleófila a partir del cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (**10**) y la correspondiente amina.

² Para facilitar la comprensión de la relación estructural existente entre los compuestos tipo tetrodotoxina y las estructuras sintetizadas, se numerarán las posiciones de estas últimas con los localizadores que se utilizan en la tetrodotoxina.

La desimetrización de la *N*-alcoxiamida **11** dará lugar a la espiro- β -lactama **12** mediante una reacción intramolecular de desaromatización oxidativa.

La dihidroxilación diastereoselectiva de la espiro- β -lactama **12** por reacción de dihidroxilación y posterior protección del diol generado, dará lugar a la ciclohexenona **9** con las posiciones C-7 y C-8 oxigenadas en anti al nitrógeno N-1, tal y como se encuentra en la tetrodotoxina (**1**). Partiendo de la mencionada enona, se desarrollarán tres aproximaciones sintéticas hacia el *core* de los compuestos de la familia de la tetrodotoxina dando lugar a la ruta A (Esquema III), la ruta B y la ruta C (Esquema IV).

ruta A



Esquema III. Desarrollo del esquema retrosintético de la ruta A.

El futuro carbono C-4 de los compuestos tipo tetrodotoxina, se introducirá de forma regioselectiva por adición Michael de cianuro a la ciclohexenona **9**.

Subruta A1

La reducción del carbonilo de la posición C-6 de la ciano- β -lactama **7** y posterior protección dará lugar a la sililéter- β -lactama **14**, la cual permitirá el acceso a los compuestos relacionados con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**). El cianoaminoalcohol **4** se preparará por un proceso de reducción quimioselectivo a partir de la sililéter- β -lactama **14**.

El cianoaminoalcohol **4** presenta nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos del esqueleto de *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**). También contiene las posiciones oxigenadas C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada, la posición oxigenada C-6 y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, posee la funcionalidad adecuada para la formación de la guanidina cíclica y del hemiaminal característicos de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**).

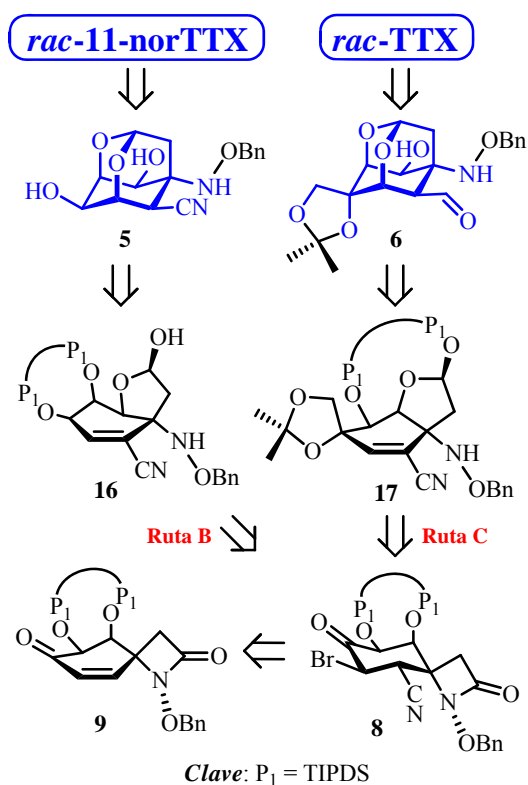
Subruta A2

El carbono C-11 conveniente oxigenado y el grupo hidroxilo de la posición C-6 se introducirá de forma estereocontrolada a partir de la ciclohexenona **9**, mediante reacción de Wittig, dihidroxilación diastereoselectiva del dieno resultante y posterior protección del diol generado dando lugar a la dimetilacetal **15**, la cual permitirá el acceso a los compuestos relacionados con la *rac*-TTX (***rac*-1**). Finalmente, el aminosililéter **3** se preparará por un proceso de reducción quimioselectivo de la dimetilacetal **15** y posterior protección del alcohol generado.

El aminosililéter **3** presenta diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos del esqueleto *rac*-TTX (***rac*-1**). Por otra parte, también contiene las posiciones oxigenadas C-6, C-7, C-8 y C-11 con la

disposición estereoquímica adecuada y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, posee la funcionalidad adecuada para la formación de la guanidina cíclica y del hemiaminal característicos de la *rac*-TTX (*rac*-1).

RUTAS B Y C



Esquema IV. Desarrollo del esquema retrosintético de las rutas B y C.

Ruta B

El futuro carbono C-4 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-2b), se introducirá de forma regioselectiva por adición Michael de cianuro a la ciclohexenona **9** y posterior captura del enol resultante con una fuente de bromo que dará lugar a la bromo-β-lactama **8**.

La reducción quimioselectiva de la bromo- β -lactama **8** dará lugar a un hidroxialdehído, el cual mediante una reordenación del grupo protector TIPDS y posterior ciclación intramolecular en medio básico dará lugar al hemiacetal **16**.

Finalmente, la desprotección del grupo TIPDS y posterior ciclación intramolecular en medio básico dará lugar al dioxadamantano **5**.

Este dioxadamantano posee nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos del esqueleto de *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**) y contiene, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. Por otra parte, también posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-7 y C-8 y el nitrógeno N-1 con la disposición estereoquímica adecuada y el hidroxilo (C-6)-OH con la estereoquímica contraria propios de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**). Además, contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal y la guanidina cíclica y la introducción del hidroxilo (C-9)-OH característicos de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**).

Ruta C

El futuro carbono C-4 de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), se introducirá de forma regioselectiva por adición Michael de cianuro a la ciclohexenona **9** y posterior captura del enolato resultante con una fuente de bromo con la regeneración de la insaturación de la posición C-4a por eliminación de ácido bromhídrico en medio básico. El carbono C-11 convenientemente oxigenado y el grupo hidroxilo de la posición C-6 se introducirán de forma estereocontrolada, mediante reacción de Wittig, dihidroxilación loco- y diastereoselectiva del dieno resultante y posterior protección del diol generado. Posteriormente, la reducción quimioselectiva de la β -lactama dará lugar a un aldehído el cual mediante un reordenamiento del grupo protector TIPDS y posterior ciclación intramolecular en medio básico, dará lugar al cianosililacetal **17**.

El compuesto **17** se transformará en el formildioxadamantano **6** mediante la desprotección del grupo TIPDS, reacción de ciclación intramolecular en medio básico y posterior reducción quimioselectiva del grupo ciano al correspondiente aldehído.

El formildioxadamantano **6** posee diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos del esqueleto de *rac*-TTX (*rac*-**1**) y contiene, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. También posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal, la guanidina cíclica y la introducción del hidroxilo C-9 característicos de los compuestos tipo tetrodotoxina (**1**).

PLAN DE TRABAJO

Debido a que el objetivo práctico de la presente Tesis Doctoral consiste en la síntesis total de estructuras tipo dioxadamantano (compuestos **5** y **6**) y de estructuras ciclohexánicas altamente funcionalizadas (compuestos **3** y **4**) que constituyen el *core* de los compuestos relacionados con la tetrodotoxina (**1**), de acuerdo con el esquema retrosintético mostrado en el Esquema I, su consecución concatenada implica el siguiente plan de trabajo:

Preparación de la ciclohexenona **9**.

RUTA A

1. Introducción del carbono C-4: Preparación de la ciano- β -lactama **7**.

Subruta A1

A.1.1. Reducción y posterior protección de la posición C-6: Preparación de la sililéter- β -lactama **14**.

A.1.2. Preparación del cianoaminoalcohol **4**: Reducción quimioselectiva de la sililéter- β -lactama **14**.

Subruta A2

A.2.1. Introducción del carbono oxigenado C-11 y funcionalización de la posición C-6: Preparación de la dimetilacetal **15**.

A.2.2. Preparación del aminosililéter **3**: Reducción quimioselectiva de la dimetilacetal **15** y posterior protección del alcohol generado.

RUTA B

1. Introducción del carbono C-4: Preparación de la bromo- β -lactama **8**.

2. Funcionalización de las posiciones C-6 y C-10 y generación de la insaturación de la posición C-4a: Preparación del hemiacetal **16**.

3. Introducción del oxígeno de la posición C-5: Preparación del dioxadamantano **5**.

RUTA C

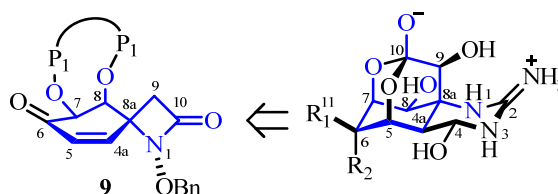
1. Introducción del carbono C-4: Preparación de la bromo- β -lactama **8**.
2. Generación de la insaturación de la posición C-4a, introducción del carbono oxigenado C-11 y funcionalización de la posición C-6.
3. Funcionalización de la posición C-10: Preparación del cianosililacetal **17**.
4. Introducción del oxígeno de la posición C-5 y funcionalización de la posición C-4: Preparación del formildioxadamantano **6**.

DISCUSIÓN DE REELSULTADOS

PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA.
SÍNTESIS DE LA CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMA 9

PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA. SÍNTESIS DE LA CICLOHEXENONA-ESPIRO- β -LACTAMA **9**

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema I), la ciclohexenona-espiro- β -lactama **9** será el primer intermedio a sintetizar.



Clave: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$ *rac*-TTX (*rac*-**1**); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$ *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (*rac*-**2a**); $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$ *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**)

Esquema 1. Relación estructural entre la tetrodotoxina y la ciclohexenona **9**
(en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

Desde el punto de vista sintético, la ciclohexenona **9** constituye un excelente sustrato de partida para la síntesis total de la familia de los compuestos relacionados con la tetrodotoxina ya que su esqueleto carbonado es precursor de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los 10 carbonos de los compuestos relacionados con la tetrodotoxina. Contiene tanto las posiciones oxigenadas C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada, como el nitrógeno N-1 sobre la posición C-8a. La ciclohexenona **9** posee la funcionalidad adecuada sobre el carbono C-6 permitiendo el acceso a la *rac*-11-norTTX (*rac*-**2a** y *rac*-**2b**), por reducción del carbonilo sobre C-6 o a *rac*-TTX (*rac*-**1**) mediante la introducción del carbono C-11 sobre dicha posición.

Existen numerosos procedimientos sintéticos para la preparación de β -lactamas a partir de una gran diversidad de sustratos de partida.¹ De todos ellos, la condensación de iminas con enolatos metálicos de ésteres (por ejemplo reactivos tipo Reformatsky),² la cicloadición de isocianatos y alquenos,³ la reacción de carbenos de cromo con iminas,⁴ la cicloadición de β -aminoácidos⁵ y en particular, la reacción de Staudinger⁶ de cicloadición de iminas con cetenas o precursores de cetenas (por ejemplo, un cloruro de ácido con una base), son las aproximaciones más frecuentes empleadas para la síntesis de anillos de 2-azetidinona.

En la actualidad, existen varios métodos de síntesis de espiro- β -lactamas descritos en la literatura.⁷ Sin embargo, para el caso concreto de las

¹ Para revisiones generales de métodos de preparación de β -lactamas, ver: (a) Patai, S.; Rappoport, Z. *Synthesis of Lactones and Lactams*; Wiley Chichester, 1993. pp.: 132-252; (b) Georg, G. I. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; VCH: New York, 1993; (c) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 5; pp.: 85-122; (c) Hassner, A. *Small Rings Heterocycles*, Wiley: New York, 1983. Volumen 42, pp.: 219-441; (d) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592-600.

² (a) Hart, D. J.; Ha, D. C. *Chem. Rev.* **89**, 1447-1465. (b) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 536-572.

³ (a) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, 2689-2696. (b) Para una revisión bibliográfica sobre los usos sintéticos del clorosulfonilisocianato, ver: Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389-408.

⁴ (a) Hegedus, L. S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299-305. (b) Para una revisión bibliográfica sobre el uso de reactivos organometálicos en la preparación de β -lactamas, ver: Barret, M. A.; Sturgess, M. A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5615-5652.

⁵ (a) Georg, G. I. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; VCH: New York, 1993. pp.: 259-267. (b) Kanwar, S.; Sharma, S. D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1748-1752.

⁶ (a) Para la primera síntesis de una β -lactama por combinación directa de una cetena y una imina, ver: Staudinger, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51-123. (b) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465-10496. (c) Para una revisión de la reacción de Staudinger asimétrica, ver: Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3225. (c) Para ejemplos de la reacción de Staudinger usando hidrazonas o carbodiimidas en lugar de iminas, ver: Martín-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernández, R.; Lassaleta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6111-6129.

⁷ (a) Csáky, A. G.; Medel, R.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1387-1396. (b) Strauss, A.; Otto, H. H. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *80*, 1823-1830. (c) Khasanov, A. B.; Ramirez-Weinhouse, M. M.; Webb, T. R.; Thiruvazhi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*,

ciclohexadienona-espiro- β -lactamas, los procedimientos sintéticos más empleados están basados en la ciclación intramolecular de un ión nitrenio estabilizado.⁸

Existen dos métodos generales de generación de los adecuados iones *N*-alcoxi-*N*-acilnitrenio. El primero de ellos, consiste en el tratamiento de una *N*-cloro-*N*-alcoxiamida con sales de metales de transición tales como el carbonato de plata⁹ o el acetato de zinc.¹⁰ Mientras que el segundo, implica la oxidación una *N*-alcoxiamida con compuestos de yodo hipervalente¹¹ como el bis(trifluoroacetato)feniliodo(III)¹² (PIFA) o el [hidroxi(tosiloxi)yodo(III)]benceno¹³ (HTIB).

Una vez generado el ión nitrenio, se produce un ataque electrófilo intramolecular de éste sobre la posición *ipso* del grupo arilo que soporta el grupo amida, dando lugar a la correspondiente ciclohexadienona-espiro- β -lactama.

5766-5769. (d) Cremonesi, G.; Dalla-Croce, P.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 93-97. (e) Macías, A.; Alonso, E.; Del Pozo, C.; Venturini, A.; González, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7004-7012. (f) Arjona, O.; Csáky, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6405-6408. (g) Dalla-Croce, P.; La Rosa, C.; Rojas-Lima, S.; Farfam, N.; Santillan, R. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 2025-2035. (h) Anklam, S.; Liebscher, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6369-6384. (i) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2469-2474. (j) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985-5988. (k) Le Blanc, S.; Pete, J. P.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1993-1996.

⁸ (a) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5728-5729. (b) Glover, S. A.; Goosen, A.; McClelland, W.; Schoonraad, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2255-2260. (c) Glover, S. A.; Rowbottom, C. A.; Scott, A. P.; Schoonraad, J. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7247-7262.

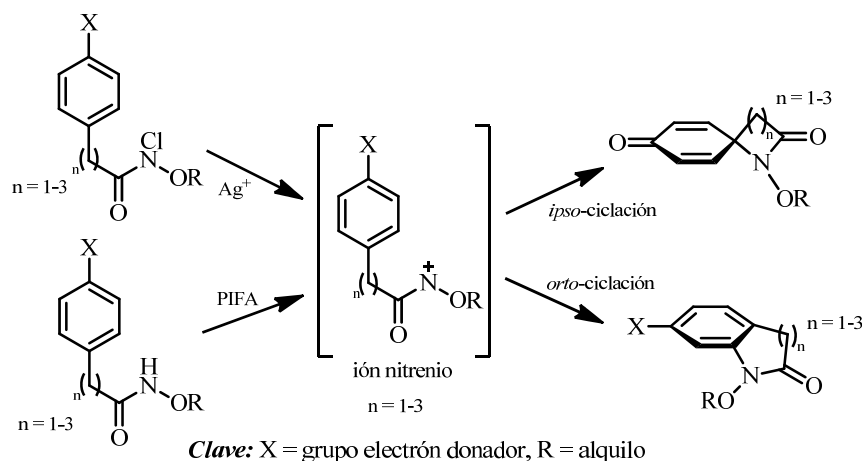
⁹ (a) Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394-3403. (b) Glover, S. A.; Goosen, A.; McClelland, C. W.; Schoonraad, J. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2577-2592.

¹⁰ Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293-301.

¹¹ (a) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744. (b) Kikugawa, Y.; Kawase, M. *Chem. Lett.* **1990**, 581-582.

¹² (a) Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 149-160. (b) Wardrop, D. J.; Burge, M. S.; Zhang, W.; Ortíz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2587-2591.

¹³ Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5429-5432.



Esquema 2. Ciclaciones de iones *N*-alcoxi-*N*-acilnitrenios.

El proceso de *ipso*-ciclación es desfavorable energéticamente ya que implica la pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico, siendo competitiva con la *orto*-ciclación intramolecular. Con el fin de promover el ataque *ipso* del ión nitrenio, las amidas empleadas como sustratos de partida suelen presentar sustituyentes electrón-donadores, tanto en la posición *para* aromática (normalmente un grupo metoxilo), como sobre el nitrógeno amídico (por ejemplo, un grupo alcoxi que estabilice el ión nitrenio).

En nuestro grupo de investigación, se tiene una amplia experiencia en la preparación de espiro- β -lactamas,¹⁴ mediante este último procedimiento, las cuales han dado lugar a distintas aproximaciones sintéticas hacia el *core* de la *rac*-TTX (***rac*-1**).¹⁵

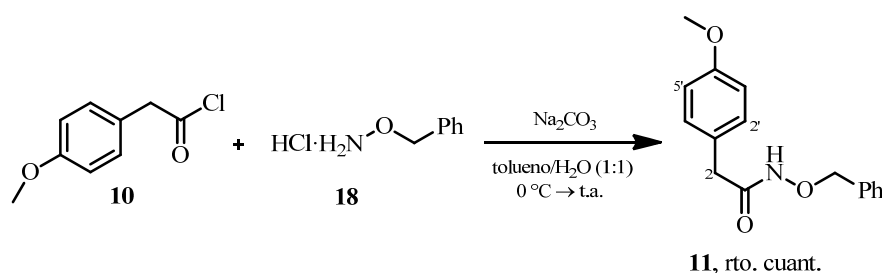
¹⁴ Noheda, P.; Bernabé, M.; Quintana, S.; Tabarés, N. Spirolactams and their Synthesis. P.C.T. WO 2005/108356 A1, 17/11/2005.

¹⁵ (a) Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del *Core* de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. (b) Nuria Tabarés Cantero. Síntesis y Mercado de Análogos de Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2012.

Preparación de la Amida Tipo Wenreib **11**

La síntesis comienza con la preparación de la amida tipo Wenreib **11**. Esta amida es precursora de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los carbonos presentes en los compuestos relacionados con la familia de la tetrodotoxina y del nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, contiene las funcionalidades que posteriormente permitirán la construcción de los grupos característicos de los compuestos relacionados con la tetrodotoxina como el ortoéster, la guanidina cíclica, la introducción del carbono C-4a, el carbono C-11 y los oxígenos de las posiciones C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9 y C-11.

La reacción del cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (**10**), producto comercial barato, el clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (**18**) y carbonato sódico, a temperatura ambiente, en una mezcla tolueno/agua (1:1) conduce a la formación de la *N*-alcoxi amida **11** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 3).



Esquema 3. Preparación de la *N*-alcoxi amida **11**.

La asignación estructural se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1).

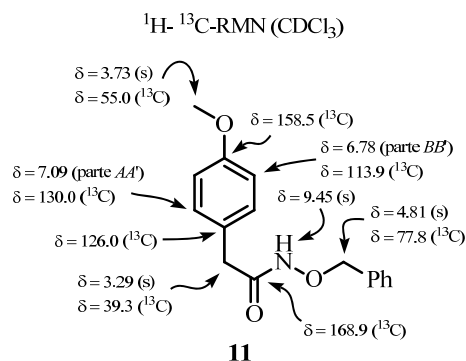


Figura 1. Selección de datos espectroscópicos de la *N*-alcoxiamida **11**.

En el espectro de ^1H -RMN de la *N*-alcoxiamida **11**, la señal que aparece como un singlete ancho a 9.45 ppm fue asignada al NH del grupo amida. Las dos señales centradas a 7.09 ppm ($J = 8.3$ Hz) y 6.78 ppm ($J = 8.3$ Hz) se asignaron, respectivamente a las partes AA' (H-2' y H-6') y BB' (H-3' y H-5') del sistema de segundo orden $AA'BB'$ constituido por los protones del anillo aromático del grupo 4-metoxifenilo. El singlete que aparece a 4.81 ppm e integra para dos protones y el singlete que aparece a 7.29 ppm e integra para cinco protones se asignó al metileno bencílico y al anillo aromático del grupo benciloxi, respectivamente. El singlete centrado a 3.73 ppm e integra para tres protones se asignó al grupo metoxilo. Por último, el singlete situado a 3.29 ppm que integra para dos protones se asignó al metileno bencílico en α al grupo amida.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales que aparecen a 135.0, 129.0, 128.4, 128.3 y 77.8 ppm se asignaron a los carbonos del anillo aromático¹⁶ y al metileno, respectivamente, del grupo benciloxi. Los singletes situados a 126.0 y 158.5 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios, C-1' y C-4' respectivamente, del anillo aromático del grupo 4-metoxifenilo. La señal situada a 130.0 ppm se

¹⁶ Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al anillo aromático del grupo benciloxi aparecerán en los espectros de RMN de todos los compuestos que contengan dicho grupo, por lo que en adelante ya no serán mencionadas.

asignó a los carbonos C-2' y C-6' y la centrada a 113.9 ppm se asignó a los carbonos C-3' y C-5' del anillo aromático del grupo 4-metoxifenilo. La señal emplazada a 55.0 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo. Por último, las señales situadas a 168.9 ppm y a 39.3 ppm se asignaron al carbono carbonílico del grupo amida y al carbono bencílico en α al grupo amida.

En el espectro de masas LRMS (*EI*) se observó el pico m/z 271 (M^+ , 14).

En el espectro de IR, se observó a 1644 cm^{-1} una banda que se asignó a la banda de tensión del grupo carbonilo de la amida y las bandas a 3159 y 1512 cm^{-1} que fueron asignadas a las correspondientes bandas de tensión y flexión del enlace NH para una amida secundaria.

Finalmente, en el espectro de ultravioleta de la *N*-alcoxiamida **11**¹⁷, se puede observar una doble banda con un máximo de absorción a 276 nm, valor de $\lambda_{\text{máx}}$ característico para este tipo de compuestos aromáticos.

Preparación de la espiro- β -lactama **12**

La reacción de la *N*-alcoxiamida **11** y lejía¹⁸ en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente y en condiciones de semioscuridad protegiendo el matraz de reacción con una camisa de papel de aluminio, condujo en 2 horas¹⁹ a la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19**.²⁰ A continuación, la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19**, formada *in*

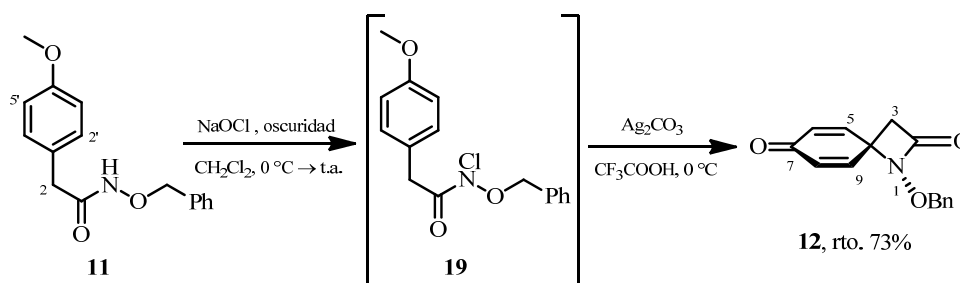
¹⁷ Scott, A. I. *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*; Pergamon Press: Oxford, 1964.

¹⁸ Se usa una disolución de lejía comercial Mavy® que contiene una concentración menor al 5% p/v de hipoclorito sódico. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando la utiliza la lejía de una botella recién abierta.

¹⁹ La reacción se da por finalizada cuando se observa por TLC (hexano/AcOEt, 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de la correspondiente amida clorada $R_f = 0.73$.

²⁰ Aunque no es necesario para llevar a cabo la siguiente reacción, la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19** se puede aislar como un sólido amarillo después de separar las fases en ausencia de luz, desechar la fase acuosa y concentrar la fase orgánica a presión reducida.

situ, se trató con una disolución de carbonato de plata en ácido trifluoroacético, a 0 °C durante dos horas, conduciendo a la formación de la espiro-β-lactama **12** con un rendimiento del 73%. En ocasiones, se aisló una pequeña cantidad de la amida de partida **11** con un rendimiento ~ 2% (Esquema 4).

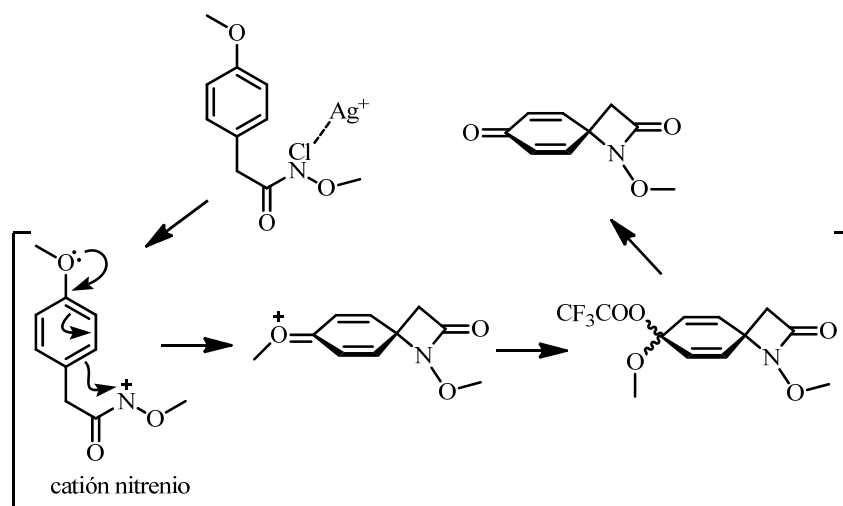


Esquema 4. Preparación de la espiro-β-lactama **12**.

Según la propuesta mecanística de Kikugawa y col.²¹ para este tipo de reacciones (Esquema 5), los cationes Ag^+ , inducen la heterólisis de enlace N-Cl generando un catión *N*-benciloxi-*N*-acilnitrenio. Este catión nitrenio, estabilizado por los alcóxido y acilo, reacciona intramolecularmente con la posición *ipso* del anillo aromático debido a que la densidad en esta posición se incrementa por la presencia de un sustituyente electrón-donador en la posición *para*. A continuación, el ácido trifluoroacético captura el intermedio catiónico de tipo Wheland y la posterior hidrólisis, con pérdida de metanol, genera la espiro-β-lactama.

Cuando se utilizó este procedimiento, se observó que el rendimiento de la reacción de obtención de la espiro-β-lactama **12** descendía ya que la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19** descompone fotoquímicamente a la *N*-alcoxiamida **11**.

²¹ Ver: Referencia 9a.



Esquema 5. Propuesta mecanística de Kikugawa y col. para la reacción de formación de ciclohexadienoespiro-β-lactamas.

La asignación estructural de la espiro-β-lactama **12** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2).

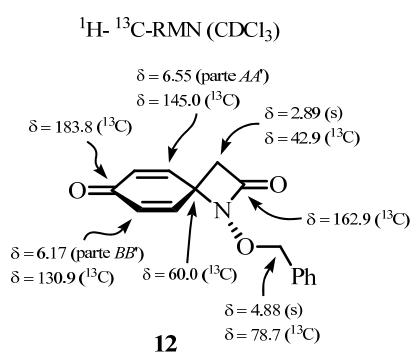


Figura 2. Selección de datos espectroscópicos de la espiro-β-lactama **12**.

En el espectro de ^1H -RMN, las dos señales centradas a 6.55 ppm ($J = 10.2$ Hz) y 6.17 ppm ($J = 10.2$ Hz) se asignaron, respectivamente a las partes AA' (H-5 y H-9) y BB' (H-6 y H-8) del sistema de segundo orden $AA'BB'$ constituido por los

protones olefínicos del anillo de ciclohexadienona. El singlete situado a 4.88 ppm que integra para dos protones se asignó al metileno bencílico. El singlete que integra para dos protones localizado a 2.89 ppm fue asignado a los protones del metileno en posición α respecto a la β -lactama (H-3).

En el espectro de ^{13}C -RMN, los singletes situados a 183.8 y 162.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de las posiciones C-7 y C-2 respectivamente. La señal centrada a 145.0 ppm se asignó a los carbonos olefínicos C-5 y C-9 y la señal emplazada a 130.9 ppm se asignó a los carbonos de las posiciones C-6 y C-8. Los singletes centrados a 78.7 ppm y 60.0 ppm se asignaron al carbono bencílico y al carbono cuaternario de la posición C-4. Por último, la señal situada a 42.9 ppm se asignó al carbono metilénico de la posición α a la β -lactama (C-3).

En los espectros de masas realizados se observaron los picos moleculares correspondientes a la espiro- β -lactama **12**. En el caso de LRMS (*EI*) se observó el pico m/z 255 (M^+ , 1). Para el caso de LRMS (*API-ES* $^+$) se observaron los picos m/z 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ y 278 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

En el espectro de IR, la banda situada a 1672 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C=O de la ciclohexadienona. Sin embargo, a 1764 cm^{-1} , se observó una banda que se asignó a las vibraciones de tensión del grupo N-C=O²² de la β -lactama.

Finalmente, en el espectro de ultravioleta de la espiro- β -lactama **12**, se pudo observar una banda con un máximo de absorción a 244 nm, valor de $\lambda_{\text{máx}}$.²³

²² En la discusión de los espectros de IR de la presente Tesis Doctoral, se emplearán los términos N-C=O y O-C=O para hacer referencia a las vibraciones de tensión del enlace C=O correspondientes a una agrupación tipo amida o tipo éster, respectivamente.

²³ Con anterioridad, en nuestro grupo de investigación, se estudió como el grupo benciloxi de la β -lactama **12**, a pesar de su libre giro, permanece el suficiente tiempo en la cara β del sistema ciclohexadienónico como para poder observar una interacción π - π intramolecular entre la nube π de dicho sistema dienónico y la nube π del anillo aromático. Para un

La difracción de rayos X²⁴ de la espiro-β-lactama **12** se realizó con objeto de confirmar su estructura molecular y analizar la posible existencia de interacciones intra- o intermoleculares en el estado sólido comparables a las observadas en disolución.

Así, el estudio de los espectros de difracción de rayos X de **12** confirma la existencia de una estructura de ciclohexadienona-espiro-β-lactama. En la Figura 3 se muestra la numeración de los átomos²⁵ y una representación de la molécula teniendo en cuenta los valores obtenidos para las coordenadas atómicas.

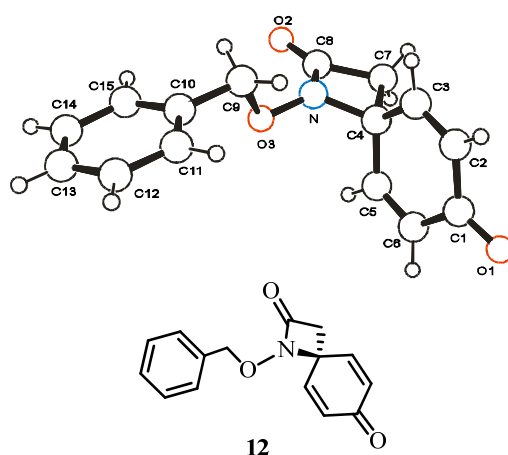


Figura 3. Representación de la estructura molecular de la espiro-β-lactama **12** obtenida por difracción de rayos X.

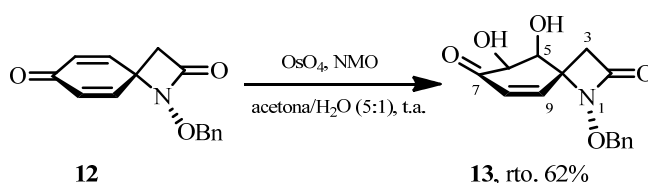
estudio más detallado de los experimentos realizados que comprueban esta hipótesis, ver: Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del *Core* de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. pp.114-116.

²⁴ La resolución de la estructura de **12** por difracción de rayos X fue realizada por el Dr. Xavier Solans del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, empleando los difractómetros *Enraf-Nonius CAD4* y *MarResearch MAR345* con detector *Image plate*, respectivamente, y el programa *SHELXL-97*.

²⁵ En la discusión de los datos cristalográficos de **12**, se empleará la misma numeración de átomos que la establecida al obtener su estructura por difracción de rayos X (ver Figura 3).

Preparación del diol **13**

La introducción de los oxígenos en las posiciones C-5 y C-6 de la espiro- β -lactama **12**, que se corresponden con los oxígenos de las posiciones C-7 y C-8 de la tetrodotoxina, se realizó mediante una reacción de dihidroxilación diastereoselectiva catalizada por tetróxido de osmio y utilizando 4-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) como cooxidante estequiométrico. La reacción se llevó a cabo, a temperatura ambiente, utilizando una mezcla acetona/H₂O (5:1) como disolvente.²⁶ Tras su aislamiento y purificación se obtuvo el diol **13** con un rendimiento del 62% (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de dihidroxilación de la espiro- β -lactama **12**.

La reacción se da por terminada en tres horas, a pesar de que quede algo de la β -lactama de partida sin reaccionar, (usualmente se recuperan pequeñas cantidades de la espiro- β -lactama **12**, ~2%), ya que si se prolonga el tiempo de reacción se observa la desaparición del diol **13** por TLC.

Previamente, en el grupo de investigación, se ensayaron otras condiciones de dihidroxilación²⁷ variando el cooxidante, la relación molar entre el oxidante y el cooxidante respecto al sustrato o el disolvente. En todos los casos los rendimientos de la reacción fueron menores.

²⁶ No fue necesario el empleo de atmósfera de argón en el transcurso de la reacción.

²⁷ Para la dihidroxilación de la β -lactama **12**, se probaron otras condiciones de reacción variando la relación molar oxidante/cooxidante, el sistema oxidante o el disolvente: (a) OsO_4 /NMO (0.06/4) en acetona/agua [5:1]; (b) OsO_4 /NMO/Py (0.02/2/1) en acetona/agua [3:1]; (c) OsO_4 /NMO/PhB(OH)₂ (1:1.2:1) en CH_2Cl_2 .

La utilización de acetona como disolvente puede jugar un papel importante en el transcurso de la reacción, ya que cuando no se utiliza como disolvente, la reacción se ralentiza mucho o no tiene lugar. En este sentido, se propone la adición reversible del enol de la acetona al carbonilo de la espiro- β -lactama **12**, promovida por la 4-metilmorfolina que se genera en el medio de reacción, formando un alcohol alílico que activa sus dobles enlaces para la dihidroxilación.

La asignación estructural del diol **13** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 4).

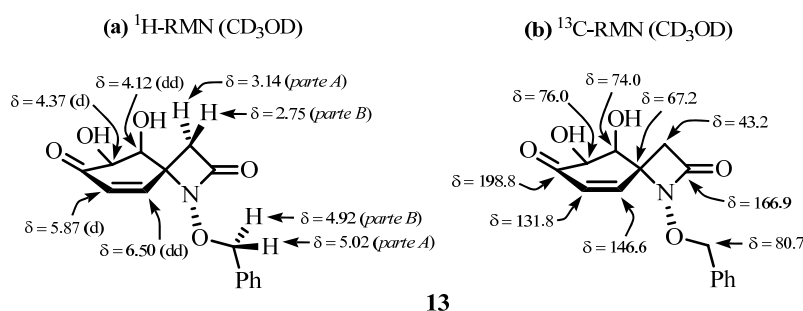


Figura 4. Selección de datos espectroscópicos del diol **13**.

En el espectro de ^1H -RMN, las señales que aparecen como un doblete a 6.50 ppm ($J = 10.0, 1.2$ Hz) y como un doblete a 5.87 ppm ($J = 10.0$ Hz), se asignaron a los correspondientes protones olefinicos de las posiciones H-9 y H-8, respectivamente. El doblete situado a 4.37 ppm ($J = 2.9$ Hz) y el doblete a 4.12 ppm ($J = 2.9, 1.2$ Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-5 respectivamente. Los protones del metileno bencílico, que en la β -lactama **12** aparecían como un singlete a 4.88 ppm, en el diol **13** se muestran como un sistema AB cuya parte A aparece a 5.02 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz) y cuya parte B se encuentra a 4.92 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz). Por otra parte, las señales

centradas a 3.14 y 2.75 ppm ($J_{AB} = 14.4$ Hz) se asignaron a la parte *A* y a la parte *B* respectivamente, del sistema *AB* constituido por los protones del metileno β -lactámico (se propone que el protón H-3 aparece más desapantallado que el protón H-3' debido probablemente a su proximidad con el hidroxilo de la posición C-5).

En el espectro de ^{13}C -RMN, aparecen las señales correspondientes al sistema ciclohexénico del diol **13**. En concreto, aparecen las señales del carbono carbonílico (198.8 ppm), de los carbonos olefínicos C-8 y C-9 (131.8 y 146.6 ppm, respectivamente), del carbono espiránico (67.2 ppm) y de los carbonos C-5 y C-6 (74.0 y 76.0 ppm). Además, en el espectro se observaron las señales que se asignaron al carbono amídico y al metileno de la β -lactama a 166.9 y 43.2 ppm, respectivamente. También se observó un singlete localizado a 80.7 ppm que se asignó al carbono del metileno bencílico.

En el espectro de masas LRMS ($API\text{-}ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 290 ($M+H$) $^+$ y 312 ($M+Na$) $^+$ correspondientes a la estructura propuesta, el diol **13**.

En el espectro de IR, aparecen las señales asignables a las bandas de tensión del enlace C=O de la ciclohexenona (1692 cm^{-1}) y del enlace N-C=O de la β -lactama (1772 cm^{-1}). Además, a 3429 cm^{-1} aparecen la banda asignable a la tensión del enlace O-H de los grupos hidroxilos.

La estereoquímica relativa de los centros C-5 y C-6, junto a la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexenona en disolución, se determinó en base al análisis de las constantes de acoplamiento y de los experimentos NOE realizados (Figura 5).

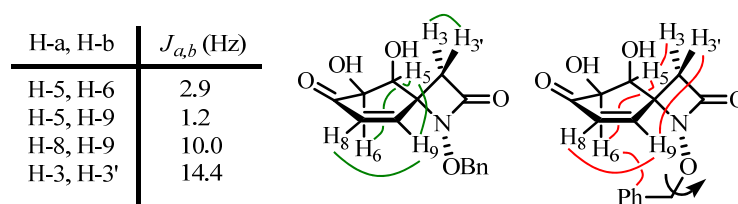


Figura 5. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones COSY (en color verde) y NOEs (en color rojo) del diol **13**.

El protón H-5, además de presentar una constante de acoplamiento tipo *gauche* ($J_{gauche} = 2.9$ Hz) con H-6, presenta una constante de acoplamiento a larga distancia con el protón H-9 ($J_w = 1.2$ Hz), lo cual implica una disposición *ecuatorial* del protón H-5 para que este acoplamiento pueda tener lugar. Por otra parte, el NOE observado entre el protón H-6 (y en menor medida del protón H-5) y los protones del anillo aromático indican una disposición *axial* del protón H-6. Además, se observó un NOE entre el protón H-3 y el protón H-5 lo cual confirma la hipótesis de que el protón más desapantallado del metileno β -lactámico (H-3) es el que se encuentra más próximo al hidroxilo de la posición C-5 (Figura 5).

Según estos datos espectroscópicos, se deduce que la ciclohexenona del diol **13** presenta una conformación de tipo semisilla 5H_6 en la que los grupos hidroxilos de los carbonos C-5(S^*) y C-6(S^*), ambos en *anti* respecto al nitrógeno N-1 de la β -lactama, se encuentran en disposición *ecuatorial* y *axial*, respectivamente.

En conclusión, la dihidroxilación de la β -lactama **12** tiene lugar diastereoselectivamente por la cara α de la molécula, *anti* al nitrógeno N-1 que activa el doble enlace. Además, esta selectividad facial estaría de acuerdo con el NOE observado entre el protón H-6 y los protones del anillo aromático y con la hipótesis establecida, con anterioridad en nuestro grupo de investigación (referencia 23), respecto a que el grupo benciloxi, a pesar de su libre giro,

permanece el tiempo suficiente en la cara β del sistema enónico como para impedir la aproximación del oxidante por dicha cara.

Preparación de la ciclohexenona 9

En nuestro grupo de investigación, se han utilizado numerosos grupos para proteger hidroxilos secundarios de dioles cíclicos, como es el caso del 1,2-diol **13**.²⁸ Los hidroxilos de estos dioles se han protegido secuencialmente con grupos protectores como benzoato, TBDMS, TMS y protección intramolecular en forma de γ -lactona mediante un reordenamiento de la β -lactama con el hidroxilo de la posición C-5. Además, también se han protegido simultáneamente, con grupos protectores cíclicos como el isopropilideno del diol correspondiente, generando un anillo de cinco miembros, o con grupos protectores bifuncionales basados en silicio como el grupo 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo (TIPDS), que genera un anillo de siete miembros.

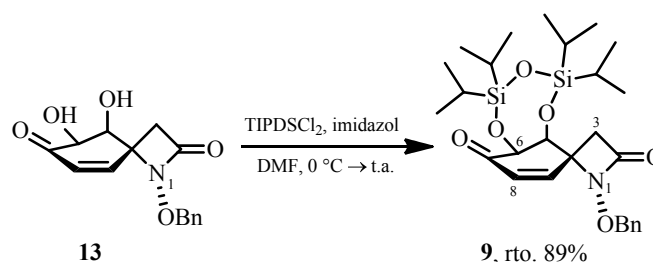
A continuación, se protegerán, simultáneamente, los dos hidroxilos de las posiciones C-5 y C-6 del 1,2-diol **13** con un grupo protector bifuncional basado en silicio, el 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diilo (TIPDS),²⁹ de forma que la

²⁸ Para una revisión más exhaustiva de los ejemplos de protección de los hidroxilos del 1,2-diol **13**, ver: (a) Noheda, P.; Bernabé, M.; Maroto, S.; Tabarés, N.; Benito, R. Regioselective Functionalisation and Protection of Spirolactams. P.C.T. WO 2005/108357, 17/11/2005; (b) Noheda, P.; Bernabé, M.; Maroto, S.; Tabarés, N.; Benito, R. Regioselective Hydroxylation, Functionalisation and Protection of Spirolactams II. European Patent Application. EP1676836 A1, 05/07/2006; (c) Noheda, P.; Tabarés, N.; Benito, R.; Hojas, E.; Maroto, S. Rearrangement of Spirolactams. P.C.T. WO 2008/009695, 24/01/2008; (d) Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del Core de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007; (e) Nuria Tabarés Cantero. Síntesis y Mercado de Derivados de Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2012.

²⁹ El grupo TIPDS es un grupo protector bifuncional basado en silicio, voluminoso y bastante estable frente a medios ácidos y básicos, que es utilizado para proteger 1,2- y 1,3-dioles. (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 356-360. (b) Para el primer ejemplo de

segunda protección sea intramolecular y dé lugar a un ciclo de siete miembros que limite la movilidad conformacional de la molécula.

El tratamiento del diol **13** con TIPDSCl₂ e imidazol en DMF, después de 18 horas de reacción a temperatura ambiente y posterior aislamiento³⁰ purificación cromatográfica del crudo de reacción, dio lugar a la ciclohexenona **9** como un sólido blanco con un 89% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 7. Protección del diol **13** como su silil derivado **9**.

Se propone que el agente sililante TIPDSCl₂ reacciona inicialmente con el hidroxilo *ecuatorial* en C-6 y, una vez anclado, protege intramolecularmente el hidroxilo de C-5. El puente disiloxano introducido da lugar a un ciclo de siete miembros de tipo 1,3,5-trioxa-2,4-disilepano, que aporta rigidez conformacional al anillo de ciclohexenona con el que está fusionado, permitiendo que los sustituyentes oxigenados de sus posiciones C-5 y C-6 acentúen sus respectivas orientaciones *axial* y *ecuatorial*.

protección de dioles con TIPDSCl₂, ver: Markiewicz, W.T. *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 24-25. (c) Como ejemplo de protección de dioles cíclicos, ver: Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1651-1656.

³⁰ La ciclohexenona **9** se aisló siguiendo el procedimiento habitual empleado para este tipo de reacciones de sililación (tras hidrolizar la mezcla de reacción con agua y extraer la fase acuosa con AcOEt, la fase orgánica generada se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. y NaCl sat.).

La asignación estructural de la ciclohexenona **9** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 6)³¹ entre las que se encuentran las señales de RMN atribuidas al grupo protector TIPDS introducido.

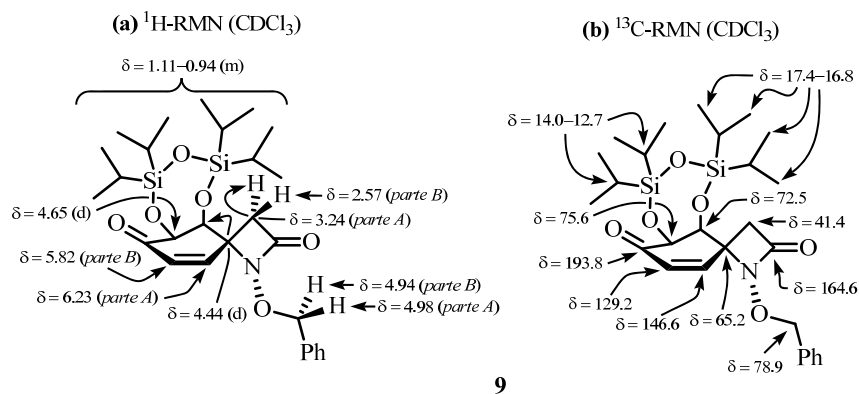


Figura 6. Selección de datos espectroscópicos de la ciclohexenona **9**.

En el espectro de ¹H-RMN, el multiplete localizado en el intervalo comprendido entre 1.11 y 0.94 ppm se asignó a los protones de los cuatro isopropilos del grupo protector TIPDS. Las señales centradas a 6.23 y 5.82 ppm, se asignaron a la parte A y a la parte B, respectivamente, del sistema AB ($J_{AB} = 10.2$ Hz) formado por los protones olefinicos H-9 y H-8. Las señales que aparecen como dos dobletes a 4.65 y 4.44 ppm, acoplados entre sí con una constante de acoplamiento $J = 2.9$ Hz, se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Los protones bencílicos se muestran como un sistema AB casi degenerado a 4.98 y 4.94 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz). Finalmente, a 3.24 y 2.57 ppm, aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 14.2$ Hz) formado por los protones del metileno de la β-lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

³¹ La asignación de las señales de RMN de la ciclohexenona **9** está apoyada en los siguientes experimentos bidimensionales: HSQC, COSY, HMBC y NOESY.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observaron las señales correspondientes al grupo protector TIPDS. Los ocho metilos de los isopropilos aparecen como siete señales a 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9 y 16.8 ppm, mientras que los carbonos CH unidos directamente al silicio se encuentran a 14.0, 13.4, 12.9, 12.7 ppm.³² Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura ciclohexenona-espiro- β -lactama, apareciendo C-7 a 193.8 ppm, C-2 a 164.6, C-9 a 146.6 ppm, C-8 a 129.2 ppm, C-6 a 75.6 ppm, C-5 a 72.5 ppm, C-4 a 65.2 ppm y C-3 a 41.4 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 532 ($M+H$)⁺ y 554 ($M+Na$)⁺ correspondientes a la ciclohexenona **9**.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una zona muy poblada entre 1200 y 800 cm^{-1} correspondiente a las bandas asignadas al grupo protector TIPDS: la vibración de tensión Si-O-C a 1102 cm^{-1} , la vibración de tensión Si-O-Si a 1060 cm^{-1} y la vibración de tensión Si-C a 816 cm^{-1} . Además, se observan las bandas de tensión C=O de la ciclohexenona a 1694 cm^{-1} y la banda N-C=O de la β -lactama a 1781 cm^{-1} .

El anillo ciclohexénico de la ciclohexenona **9** presenta, en disolución, una conformación mayoritaria tipo semisilla 5H_6 . Esta conformación se determinó en base a los experimentos HMBC y NOE realizados (Figura 7). El protón H-5, además de presentar un NOE con H-3, presenta correlaciones a tres enlaces en el espectro de HMBC con los carbonos de las posiciones C-7 y C-9. Este hecho hace pensar que el protón H-5 se encuentra en disposición *ecuatorial* en el anillo de ciclohexenona.

³² Las señales de ^1H - y ^{13}C -RMN asignadas al grupo protector TIPDS aparecerán en los espectros de RMN de todos los compuestos que contengan dicho grupo, por lo que en adelante, ya no serán mencionadas.

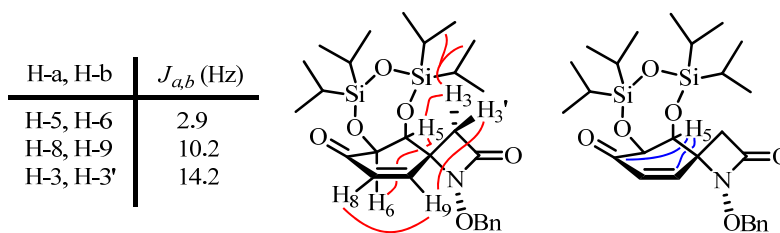


Figura 7. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la ciclohexenona **9**.

El grupo protector TIPDS escogido para proteger el diol **13** jugará en adelante un importante papel en la síntesis. El TIPDS es un excelente grupo protector ya que permite la diprotección simultánea del diol en un solo paso sintético, además de ser moderadamente resistente tanto en condiciones ácidas y básicas como frente a reductores y oxidantes. Por otra parte, el grupo protector TIPDS permite formar un anillo de siete miembros fusionado en las posiciones C-5(S^*) y C-6(S^*) del anillo de ciclohexanona, ofreciendo cierta rigidez conformacional a la molécula pero sin embargo, al ser un anillo con una longitud de cadena mayor que el ciclo de seis miembros permite que éste último adopte su conformación más estable.

*En resumen, se ha conseguido la preparación de la espiro- β -lactama **12** por ciclación intramolecular oxidativa de la correspondiente N-alcoxiamida **11** derivada del cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (**10**), con buenos rendimientos.*

*Mediante la dihidroxilación totalmente diastereoselectiva de la espiro- β -lactama **12** y posterior protección del diol generado, se ha conseguido la preparación de la ciclohexenona **9**, que incorpora con la estereoquímica adecuada los grupos oxigenados de las posiciones C-7 y C-8 de los compuestos relacionados con la familia de la tetrodotoxina.*

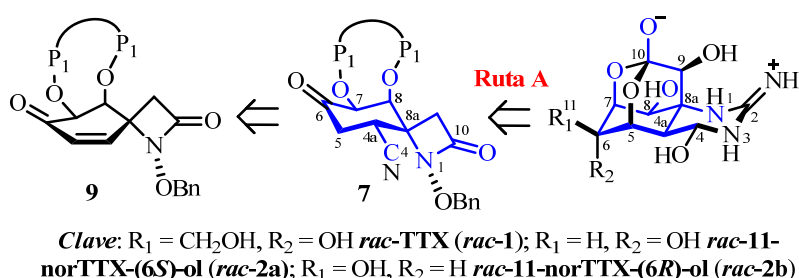
CAPÍTULO 1_____

**PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO
INTERMEDIOS DE LA TTX**

1. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA A

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema I) de la presente Tesis Doctoral, se desarrollarán tres aproximaciones sintéticas hacia los compuestos de la familia de la tetrodotoxina empleando la ciclohexenona-espiro- β -lactama **9** como producto de partida.

En el presente capítulo, se abordará el desarrollo de la Ruta Sintética A para la síntesis total del *core* de los compuestos relacionados con la tetrodotoxina (Esquema 1.1) a partir de la ciano- β -lactama **7**.

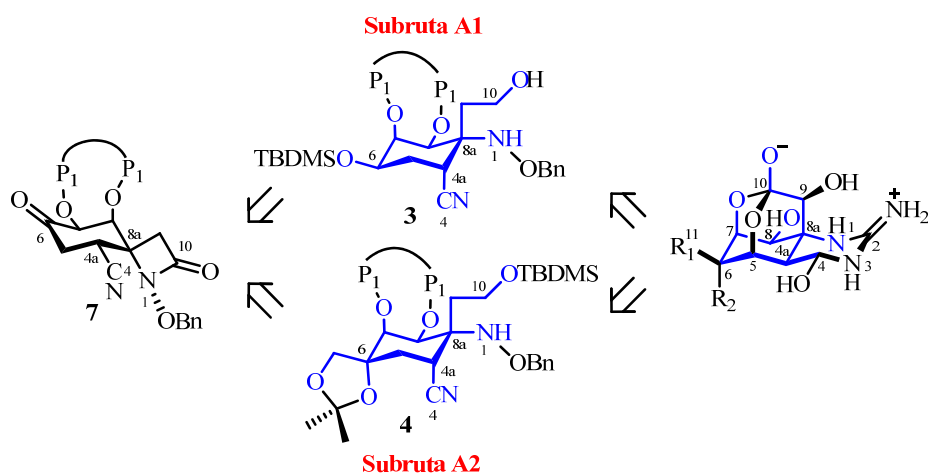


Esquema 1.1. Esquema retrosintético de la ciclohexenona **9** y relación estructural entre la tetrodotoxina y la ciano- β -lactama **7** (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

Con el objetivo de preparar los compuestos ciclohexánicos **3** y **4**, uno de los objetivos prácticos de la presente Memoria, se desarrollará la Ruta Sintética A, y dentro de ella las Subrutas A1 y A2 (Esquema 1.2).

Para ello, a partir de la ciano- β -lactama **7**, se funcionalizará adecuadamente la posición C-6 mediante una reducción selectiva del grupo carbonilo (Subruta A1) o la introducción del carbono C-11 mediante una reacción de Wittig y posterior reacción de dihidroxilación diastereoselectiva (Subruta A2).

Posteriormente, se funcionalizará el grupo β -lactama mediante un proceso de reducción quimioselectivo para generar los ciclohexano derivados **3** y **4**.



Clave: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$ *rac*-TTX (*rac*-**1**); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$ *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (*rac*-**2a**); $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$ *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**)

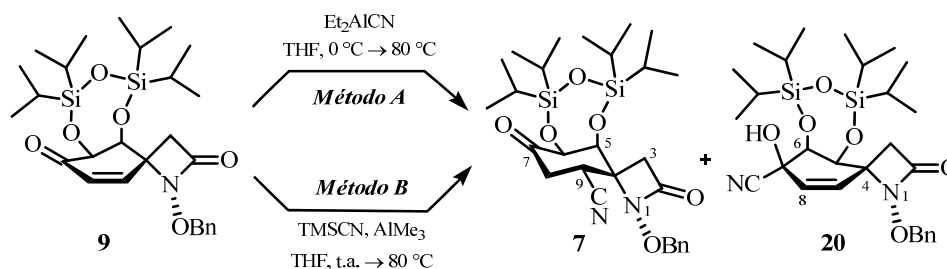
Esquema 1.2. Esquema retrosintético de la ciano- β -lactama **7** y relación estructural entre la tetrodotoxina y los compuestos ciclohexánicos **3** y **4** (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

1.1. Introducción de C-4 por adición de cianuro a la ciclohexenona **9**

Con el objetivo de preparar intermedios sintéticos que incorporen el carbono C-4 característico de la tetrodotoxina (**1**) en una etapa temprana de la síntesis, nos planteamos llevar a cabo la adición tipo Michael de cianuro a la ciclohexenona-espiro- β -lactama **9** de manera selectiva.

En este sentido, se estudió la adición conjugada ($A_{1,4}$) de cianuro a la enona **9**, empleando dos fuentes alternativas de cianuro basadas en derivados de

aluminio: cianuro de dietilaluminio (Et_2AlCN , *Método A*)¹ y una combinación de cianuro de trimetilsililo y trimetilaluminio ($\text{TMSCN}/\text{Me}_3\text{Al}$, *Método B*).²



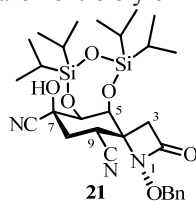
Esquema 1.3. Condiciones de reacción empleadas para la preparación de la ciano-β-lactama **7**.

El procedimiento experimental del *Método A* para la preparación de la ciano-β-lactama **7**³ consistió en calentar a 80 °C una disolución de la ciclohexenona **9** y Et_2AlCN en THF. Tras tres horas de reacción y posterior

¹ (a) Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.* **1977**, 25, 255-476. (b) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Hirai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4635-4643. (c) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4644-4653. (d) *ibid.* 4654-4672. (e) Nagata, W.; Yoshioka, M.; Terasawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4672-4683. (f) Como ejemplo de utilización de Et_2AlCN para la adición Michael a cetonas α,β-insaturadas, ver: Asaoka, M.; Sonoda, S.; Fujii, N.; Takei, H. *Tetrahedron* **1990**, 45, 1541-1552.

² Modificación del método de hidrocianación de cetonas α,β-insaturadas con $\text{HCN-R}_3\text{Al}$, desarrollado por Nagata y col., en la que se utiliza el TMSCN como fuente de cianuro, ver: (a) García Ruano, J. L.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405-1408; (b) Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, 39, 967-973; (c) Utimoto, K.; Obayashi, M.; Shishiyama, Y.; Inoue, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3389-3392.

³ En algunas ocasiones, cuando se aumentó la escala de la reacción, se obtuvo la cianocianhidrina **21** con rendimientos que oscilaron entre el 7 y el 15% y la cetona de partida **9** con rendimientos que variaron entre 6 y el 12%.



aislamiento y purificación, se obtuvo la ciano- β -lactama **7** (67%) y la cianhidrina **20** (15%) (*entrada 1* Tabla 1.1).

Cuando se calentó a 80 °C una mezcla de la ciclohexenona-espiro- β -lactama **9**, TMSCN y AlMe₃ en THF durante 16 horas (*Método B*) y tras posterior aislamiento y purificación, únicamente, se obtuvo la ciano- β -lactama **7** (*entrada 2* Tabla 1.1).

<i>entrada</i>	<i>Condiciones de reacción</i>	<i>Productos, rto^a</i>	
		A _{1,4}	A _{1,2}
1	<i>Método A</i>	7 , 67%	20 , 15%
2	<i>Método B</i>	7 , 27%	20 , ---

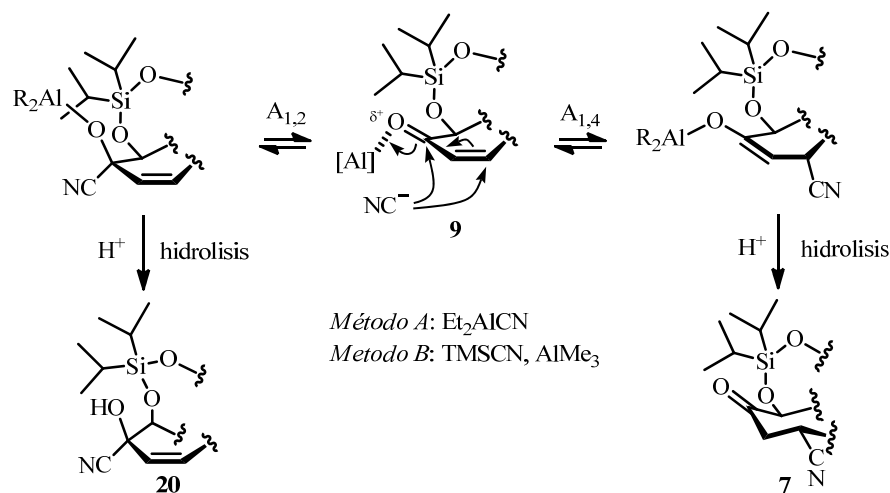
^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 1.1. Rendimiento de la reacción de adición conjugada a la ciclohexenona-espiro- β -lactama **9**.

En estas condiciones (*Método B*), la adición de cianuro a la enona es totalmente regioselectiva obteniéndose únicamente el aducto 1,4.⁴ Si bien el TMSCN es un excelente agente sililante, no se llegan a aislar los previsibles silil enol éteres de la ciano- β -lactama **7**.

Cuando para la introducción del futuro carbono C-4 se utiliza el *Método A*, aún siendo mayoritaria la adición 1,4 del cianuro a la enona, también se obtiene el correspondiente aducto de adición 1,2. Debido al mayor rendimiento obtenido, será éste el procedimiento elegido en nuestro grupo para la preparación de la ciano- β -lactama **7**.

⁴ Está establecido que la reacción de TMSCN y compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de una cantidad catalítica de ácidos de Lewis (como AlMe₃) forma selectivamente las correspondientes *O*-sililcianhidrinas (aductos 1,2).



Clave: [Al] = (Mét. A) Et₂AlCN, (Mét. B) AlMe₃; CN = (Mét. A) Et₂AlCN, (Mét. B) [Me₃AlCN]⁻

Esquema 1.4. Propuesta mecanística para la adición A_{1,2} y A_{1,4} de cianuro a la enona 9.

Según la propuesta mecanística formulada por Nagata y col.⁵ para este tipo de reacciones de hidrocianación (*Métodos A y B*), las adiciones A_{1,2} y A_{1,4} de cianuro a cetonas α,β-insaturadas son reversibles y, *a priori*, tienen lugar competitivamente (Esquema 1.4). En ambos casos, la coordinación del oxígeno del carbonilo con el aluminio deficiente en electrones del ácido de Lewis activa el sistema enónico frente al ataque nucleófilo del cianuro.⁶ En una etapa inicial la rápida A_{1,2} excede a la lenta A_{1,4}, pero según avanza la reacción esta situación se invierte, obteniendo finalmente el aducto 1,4 más estable como producto mayoritario, máxime si tenemos en cuenta las condiciones de control termodinámico bajo las que se lleva a cabo la reacción. Para terminar, la hidrólisis

⁵ Ver: Referencia 1.

⁶ Utimoto y col. sugiere, de forma análoga a lo propuesto por Nagata y col. para la hidrocianación con HCN-R₃Al, que la especie que actúa como agente de cianación en el *Método B* es el anión complejo [Me₃AlCN]⁻ generado *in situ* por reacción del TMSCN con AlMe₃. Ver: Referencias 1 y 2.

ácida de los intermedios de aluminio generados⁷ liberaría la correspondiente cianhidrina **20** (aducto 1,2) y ciano- β -lactama **7** (aducto 1,4).

El hecho de que la cianhidrina **20** sólo se obtenga cuando se emplea el *Método A* se puede explicar a través de un proceso concertado de activación y cianación del grupo carbonilo a través de un estado de transición de cuatro miembros.

La cianhidrina **20** es estable en disolución en condiciones ácidas suaves,⁸ por lo que se pudieron obtener sus datos espectroscópicos sin problemas (Figura 1.1).

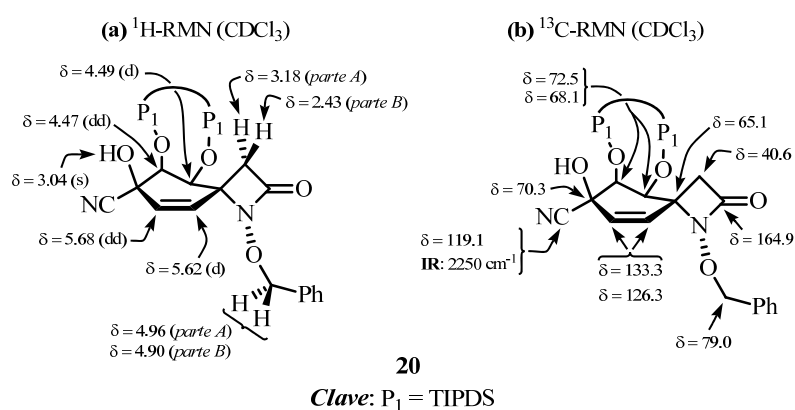


Figura 1.1. Selección de datos espectroscópicos de la cianhidrina **20**.

Como ya se ha mencionado, los dos métodos de hidrocianación ensayados (*Método A* y *Método B*) se llevan a cabo en condiciones de control termodinámico que favorecen la formación regioselectiva del aducto de adición 1,4, más estable.

⁷ En el caso del *Método B*, esta hidrólisis puede estar precedida por la sililación de los mencionados derivados de aluminio.

⁸ La cianhidrina **20** se puede purificar por cromatografía en columna (SiO₂) y disolver en CDCl₃ sin que por TLC se observe la reversión a la ciclohexenona **9**. Sin embargo, en medio básico (DBU) este proceso se da rápidamente.

La asignación estructural de la ciano- β -lactama **7** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.2).

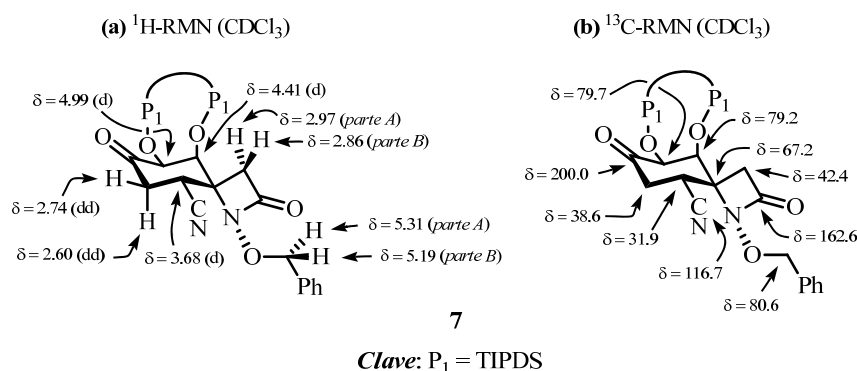


Figura 1.2. Selección de datos espectroscópicos de la ciano- β -lactama **7**.

En el espectro de ^1H -RMN, aparecen tres señales con apariencia de doubles dobles a 2.74 ppm ($J = 14.3, 5.4$ Hz), 2.60 ppm ($J = 14.3, 12.4$ Hz) y a 3.68 ppm ($J = 12.4, 5.4$ Hz) que se asignaron a los protones del sistema ABX constituido por los protones H-8, H-8' y H-9. Los protones bencílicos se muestran como un sistema AB cuya parte A aparece a 5.31 ppm y cuya parte B se muestra a 5.19 ppm ($J_{AB} = 10.5$ Hz). Las señales que aparecen como dos dobles a 4.99 y 4.41 ppm, acoplados entre sí con una constante de acoplamiento $J = 2.7$ Hz, se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Por último, a 2.97 y 2.86 ppm, aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 14.3$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de las señales a 116.7, 38.6 y 31.9 ppm que se asignaron al carbono del grupo ciano y a los carbonos C-8 y C-9, respectivamente. Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura ciclohexanona-espiro- β -lactama,

apareciendo C-7 a 200.0 ppm, C-2 a 162.6 ppm, C-6 a 79.7 ppm, C-5 a 79.2 ppm, C-4 a 67.2 ppm y C-3 a 42.4 ppm.

En los espectros de masas realizados se observaron los picos moleculares correspondientes a la ciano- β -lactama **7**. En el caso de LRMS (*EI*), se observó el pico m/z 558 (M^+ , 1). Para el caso de LRMS (*API-ES*⁺), se observaron los picos m/z 559 ($M+H$)⁺ y 581 ($M+Na$)⁺.

En el espectro de IR, aparece una banda a 2250 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C \equiv N. Además, también aparecen las bandas localizadas a 1784 y 1748 cm⁻¹ que se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace C=O de la ciclohexanona y a las vibraciones de tensión del grupo N-C=O de la β -lactama, respectivamente.

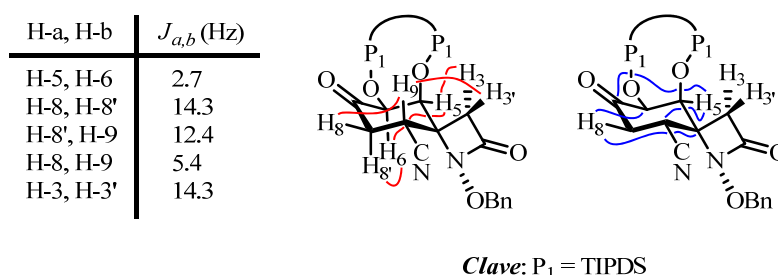


Figura 1.3. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la ciano- β -lactama **7**.

La conformación mayoritaria, en disolución, del anillo de ciclohexanona de la ciano- β -lactama **7** es una silla 7C_4 , en la que el grupo ciano introducido en C-9(R^*) ocupa una disposición *ecuatorial*, *trans* respecto a los oxígenos de las posiciones C-5(S^*) y C-6(S^*) (Figura 1.3). Esto se puede deducir de las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-9 con el protón H-8' ($J_{anti} = 12.4$ Hz) y con el protón H-8 ($J_{gauche} = 5.4$ Hz), así como de los NOEs observados: a) H-9 (3.68 ppm) y los protones H-8 (2.74 ppm) y H-3'; b) H-8' (2.60 ppm) y el protón

H-6 (4.99 ppm); c) H-3 y el protón H-5. Además, el HMBC corrobora esta asignación al observarse correlaciones a tres enlaces entre los protones H-8 y C-4 (67.2 ppm) y H-5 y C-9 (31.9 ppm) y C-7 (200.0 ppm).

Considerando todos estos datos, se puede pensar que los protones H-8' y H-9 presentan una disposición *transdiaxial*, mientras que los protones H-5 y H-8 presentan una disposición *ecuatorial* en el anillo 7C_4 de ciclohexanona.

En cuanto al transcurso estereoquímico de la reacción se refiere, la preparación de la ciano- β -lactama **7** por hidrocianación (*Método A y B*) transcurre de forma diastereoselectiva por la cara β , menos impedida estéricamente.

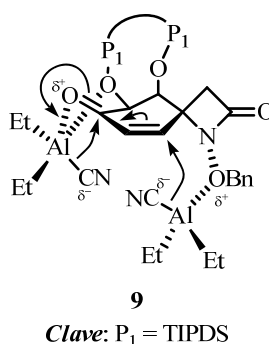
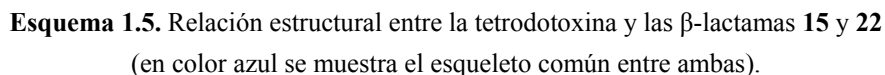


Figura 1.4. Propuesta de quelación del Et₂AlCN a la ciclohexenona **9**.

Adicionalmente, para el *Método A*, se propone que la formación previa de un quelato entre el aluminio del Et₂AlCN y el oxígeno del grupo benciloxi, facilitaría el ataque del grupo CN por la cara β de la ciclohexenona **9** a través de un estado de transición de seis miembros⁹ (Figura 1.4).

⁹ Como ejemplo de hidrocianación de compuestos carbonílicos con Et₂AlCN en los que se propone la quelación del sustrato con el reactivo, ver: García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7235-7241.

Siguiendo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema III) de la presente Tesis Doctoral, será necesaria la funcionalización de la futura posición C-6 de la tetrodotoxina (Esquema 1.5).



132

de forma estereocontrolada el carbono C-11 de la *rac*-TTX (***rac*-1**) convenientemente funcionalizado, además de generar el centro estereogénico cuaternario y oxigenado de la posición C-6 con la misma configuración relativa que presenta en la *rac*-TTX (***rac*-1**), es decir, disponiendo su átomo de oxígeno *trans* respecto al hidroxilo de la posición C-7 (Subruta A2).

1.2.1. Introducción del futuro carbono C-11

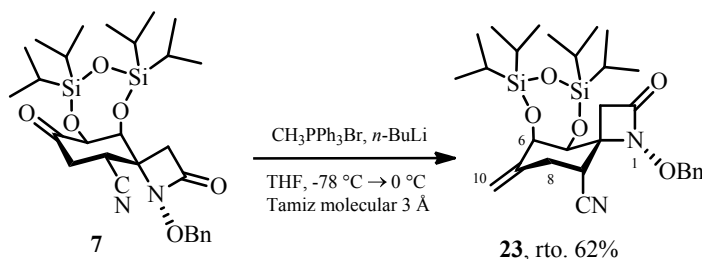
Con el objetivo de iniciar una aproximación sintética hacia la familia de los compuestos de la *rac*-TTX (***rac*-1**), nos planteamos llevar a cabo la introducción del futuro carbono C-11 por reacción de Wittig de la ciano- β -lactama **7** con distintos iluros de fósforo. De esta manera, se introducirá el correspondiente dieno en la posición C-6 para que en etapas posteriores, pueda ser oxidado con la estereoquímica adecuada.

1.2.1.1. Preparación de la metiliden- β -lactama **23**

La reacción de Wittig de la ciano- β -lactama **7** con trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano, generado *in situ* por desprotonación de la pertinente sal de fosfonio comercial, nos permitió preparar la metiliden- β -lactama **23**.

El procedimiento experimental utilizado en la preparación del fosfano consistió en la adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de argón, de *n*-BuLi sobre una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio y tamiz molecular de 3 Å activado en THF. Sobre la disolución del iluro resultante, de color amarillo brillante, se añadió, lentamente, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de la ciano- β -lactama **7** disuelta en

THF. Tras 23 horas de reacción, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y posterior aislamiento y purificación se obtuvo la metiliden- β -lactama **23** con un 62% de rendimiento (Esquema 1.6).¹⁰



Esquema 1.6. Preparación de la metiliden- β -lactama **23**.

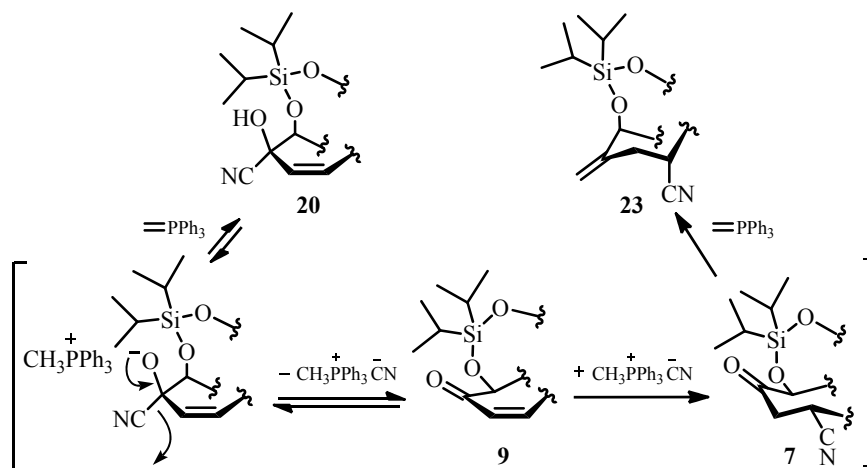
Por otro lado, la metiliden- β -lactama **23** fue preparada, mediante el mismo procedimiento experimental y con bajo rendimiento (16%), a partir de la cianhidrina **20** por reacción con un exceso de trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano (en relación molar 1:2.2) utilizando THF como disolvente (Esquema 1.7).

En nuestro grupo de investigación, se ha comprobado que en las reacciones de Wittig de estructuras tipo espiro- β -lactama, utilizando trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano como iluro, el medio básico de reacción puede promover la formación productos de apertura de la β -lactama con la eliminación de uno de sus protones metilénicos ácidos y salida del nitrógeno unido directamente al carbono C-4, con la consiguiente formación del doble enlace.¹¹ De este modo, el exceso de iluro empleado en la reacción ha podido promover este tipo de procesos disminuyendo, por consiguiente, el rendimiento de la formación de la metiliden- β -lactama **23**.

¹⁰ Cuando en la reacción no se empleó tamiz molecular de 3 Å previamente activado a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas, el rendimiento bajó hasta el 51%.

¹¹ Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del Core de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. pp.: 221-222.

En la literatura, se pueden encontrar algunos ejemplos de la utilización de la reacción de Wittig con iluros estabilizados de fósforo empleando cianhidras como sustrato de partida.¹² La reacción únicamente tendrá lugar si en el medio existe una cantidad suficiente de cetona, por ello, es necesaria la presencia de una base, la cual sea capaz de regenerar la cetona a partir de la cianhidrina.



Esquema 1.7. Propuesta mecanística para la formación de la metiliden-β-lactama **23** a partir de la cianhidrina **20**.

Según la propuesta mecanística realizada (Esquema 1.7), el medio básico, provocado por el exceso de iluro utilizado en la reacción, promueve la recuperación de la cetona **9** a partir de la cianhidrina **20** con la salida de cianuro de metiltrifenilfosfonio. Posteriormente, se produce un ataque nucleófilo del cianuro, generado en el medio de reacción por la cara β de la molécula, la menos impedida estéricamente. De esta manera se consigue la introducción de un grupo

¹² Sheehan, J. C.; Buku, A.; Chacko, E.; Commons, T. J.; Lo, Y. J.; Ponzi, D. R.; Schwarzel, W. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4045-4048.

cianuro en la posición C-9 de la cetona α,β -insaturada **9**.¹³ Por último, se propone la reacción de la cetona **7** con el trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano para generar la metiliden- β -lactama **23**.

La asignación estructural de la metiliden- β -lactama **23** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.5).

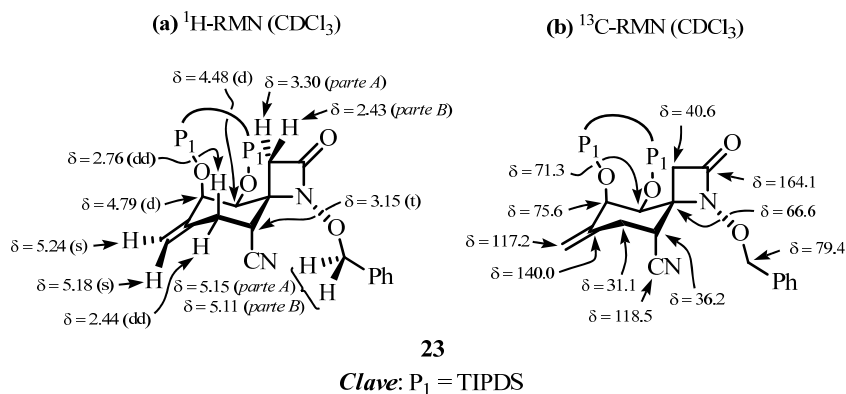


Figura 1.5. Selección de datos espectroscópicos de la metiliden- β -lactama **23**.

En el espectro de ^1H -RMN, centradas a 5.24 ppm y 5.18 ppm aparecen dos singletes, que integran para un protón cada una, que se asignaron a los protones del metilideno de la posición C-10. El sistema AB cuya parte A se muestra a 5.15 ppm ($J_{AB} = 10.3$ Hz) y cuya parte B se aparece a 5.11 ppm ($J_{AB} = 10.3$ Hz), se asignó a los protones bencílicos. Los dobletes centrados a 4.79 y 4.48 ppm, con una constante de acoplamiento $J = 3.3$ Hz, se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Por otro lado, en el espectro se puede observar la existencia de un triplete y de dos dobles dobletes centrados a 3.15 ppm ($J = 4.0$

¹³ Como ejemplos de interconversión estereoselectiva de cianhidrinas α,β insaturadas a los correspondientes aductos de $A_{1,4}$ en presencia de catalizadores basados en metales de transición como el gadolinio o estroncio, ver: (a) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6072-6073; (b) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862-8863.

Hz), 2.76 ppm ($J = 13.6, 4.0$ Hz) y 2.44 ppm ($J = 13.6, 4.0$ Hz) que conforman el sistema ABX constituido por los protones H-9, H-8 y H-8'. Por último, las señales que aparecen a 3.30 ppm ($J_{AB} = 14.0$ Hz) y 2.43 ppm ($J_{AB} = 14.0$ Hz) se asignaron a la parte A y a la parte B del sistema AB formado por los protones metilénicos de la β -lactama.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de dos señales a 140.0 ppm y 117.2 ppm asignadas a los carbonos C-7 y C-10, respectivamente de la metiliden- β -lactama **23**. Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 164.1, C-6 a 75.6 ppm, C-5 a 71.3 ppm, C-4 a 66.6 ppm, C-3 a 40.6 ppm, C-9 a 36.2 ppm y C-8 a 31.1 ppm. Además, a 118.5 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

El espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) presenta los picos m/z 557 ($M+H$) $^+$, 579 ($M+Na$) $^+$ y 1135 ($2M+Na$) $^+$ concordantes con la estructura propuesta.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda a 2239 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$, junto con otra banda localizada a 1783 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama.

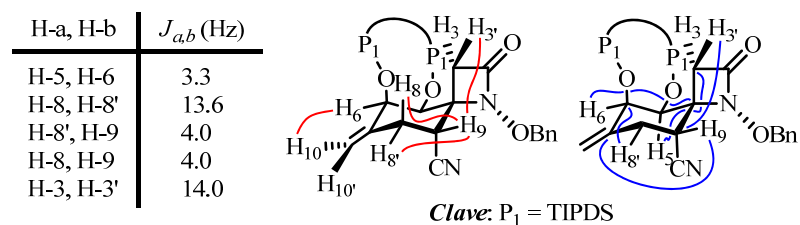


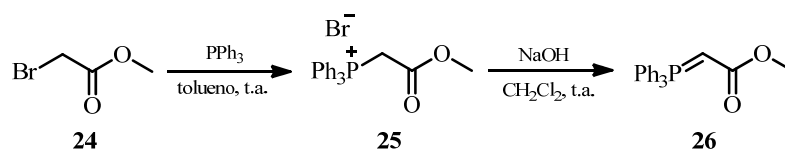
Figura 1.6. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la metiliden- β -lactama **23**.

El anillo de ciclohexano de la metiliden- β -lactama **23** presenta una preferencia conformacional en disolución siendo su conformación mayoritaria una silla de tipo 4C_7 , como se muestra en la Figura 1.6. Esto se puede deducir del estudio de todos los experimentos de RMN realizados.¹⁴ Concretamente en el espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN, se observa una constante de acoplamiento $J_{\text{gauche}} = 4.0$ Hz entre el protón H-9 (que aparece como triplete) y los protones H-8 y H-8', lo cual indica una disposición *ecuatorial* de H-9. Por otro lado, se pueden observar los NOEs del protón H-9 (3.15 ppm) con los protones H-3' (2.43 ppm), H-8 (2.76 ppm) y H-8' (2.44 ppm) junto con otro NOE entre los protones H-6 y H-10. Estos datos parecen indicar que el anillo de ciclohexano de la metiliden- β -lactama **23** presenta una conformación 4C_7 . Además, las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre H-5 y C-3, H-6 y C-4, H-8' y C-6, H-9 y C-7 y por último, entre H-3 y C-9 corroboran la conformación propuesta para el compuesto **23**.

1.2.1.2. Preparación de la oxoetiliden- β -lactama **27**

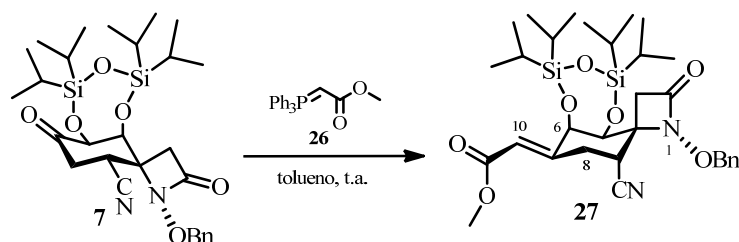
En primer lugar, fue necesaria la preparación del iluro estabilizado **26** mediante la secuencia sintética indicada en el Esquema 1.8. El bromoacetato de metilo (**24**) comercial se trató con trifenilfosfina en tolueno para generar cuantitativamente el correspondiente bromuro de trifenilfosfonio **25**. Después de su filtración, esta sal es disuelta en diclorometano y tratada con una disolución acuosa de NaOH 1.2 M. dando lugar por desprotonación a 2-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo (**26**) como un sólido blanco estable y con rendimiento cuantitativo, que es utilizado sin purificación previa.

¹⁴ El análisis conformacional de la metiliden- β -lactama **23** se realizó en base al estudio de los espectros de ${}^1\text{H}$ -RMN, HSQC, HMBC, COSY y NOESY.



Esquema 1.8. Preparación del iluro de fósforo estabilizado **26**.

El tratamiento de la ciano- β -lactama **7** con el iluro fósforo **26** utilizando tolueno como disolvente y tras cinco días de reacción, a temperatura ambiente condujo a la formación de la oxoetiliden- β -lactama **27** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Preparación de la oxoetiliden- β -lactama **27**.

La estereoquímica de la reacción de Wittig depende en gran medida del iluro empleado y de las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción.¹⁵ Una generalización permite establecer que con los iluros no estabilizados se suelen obtener los *Z*-alquenos mientras que con los iluros estabilizados se obtienen los *E*-alquenos.

La asignación estructural de la oxoetiliden- β -lactama **27** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.7).

¹⁵ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*; Plenum Press, New York. 1990. pp.: 95-102.

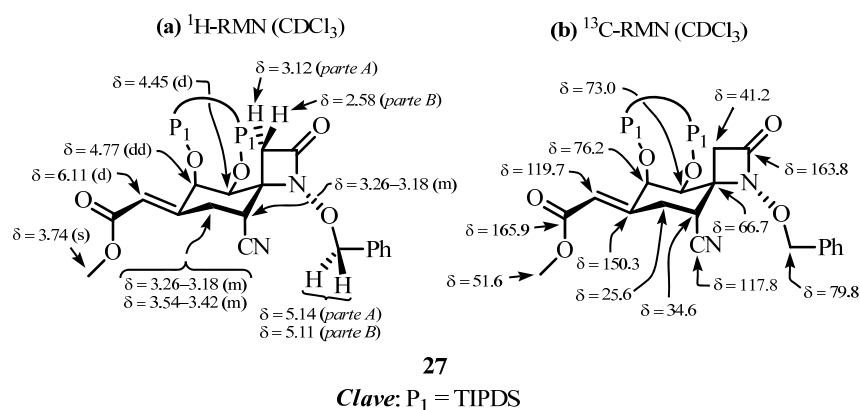


Figura 1.7. Selección de datos espectroscópicos de la oxoetiliden- β -lactama 27.

En el espectro de ^1H -RMN, centrada a 6.11 ppm aparece un doblete con una constante de acoplamiento $J = 0.9$ Hz asignado al protón H-10. Los protones de la posición bencílica se muestran como un sistema AB casi degenerado a 4.98 y 4.94 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz). Los protones asignados a las posiciones C-6 y C-5 se muestran como un doblete a 4.77 ppm ($J = 3.1, 0.9$ Hz) y como un doblete a 4.45 ($J = 3.1$ Hz), respectivamente. El singlete centrado a 3.74 ppm que integra para tres protones, se asignó al metilo del grupo metoxycarbonil unido directamente al carbono C-10. El multiplete localizado entre 3.54-3.42 ppm se asignó a uno de los protones de la posición C-8. El otro protón unido directamente al carbono C-8, junto con el protón H-9, se muestra como un multiplete que aparece entre 3.26-3.18 ppm que integra para dos protones. Por último, las señales que aparecen a 3.12 ppm ($J_{AB} = 14.1$ Hz) y 2.58 ppm ($J_{AB} = 14.1$ Hz) se asignaron a la parte A y a la parte B del sistema AB formado por los protones metilénicos de la β -lactama.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de tres señales a 165.9 ppm, 150.3 ppm y 119.7 ppm asignadas al carbono carboxílico y a los carbonos C-7 y C-10, respectivamente de la oxoetiliden- β -lactama 27. Además,

aparece una señal a 51.6 ppm que se asignó al carbono metílico del grupo metoxycarbonil unido directamente a la carbono C-10. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 163.8, C-6 a 76.2 ppm, C-5 a 73.0 ppm, C-4 a 66.7 ppm, C-3 a 41.2 ppm, C-9 a 34.6 ppm y C-8 a 25.6 ppm. Además, a 117.8 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 615 ($M+H$)⁺, 637 ($M+Na$)⁺ y 1251 ($2M+Na$)⁺ correspondientes a la oxoetiliden- β -lactama **27**.

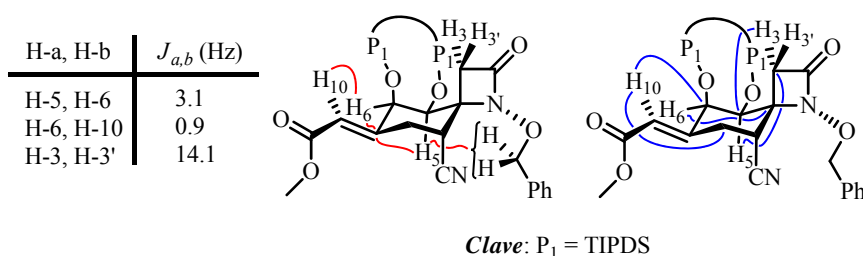


Figura 1.8. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la oxoetiliden- β -lactama **27**.

El anillo de ciclohexano de la oxoetiliden- β -lactama **27** presenta una preferencia conformacional en disolución siendo su conformación mayoritaria una silla de tipo ⁴C₇, como se muestra en la Figura 1.8.

En el espectro de HMBC se observa una correlación a tres enlaces entre el protón H-5 y el carbono de la posición C-3.¹⁶ Además, se puede observar un NOE entre los protones H-5 y uno de los protones bencílicos, lo cual implica una

¹⁶ La correlación HMBC a tres enlaces del protón H-5 con el carbono metilénico C-3 de la β -lactama (implica un ángulo diedro próximo a 180°) y la ausencia de NOE entre los protones H-5 y H-3, son característicos para una conformación como la propuesta.

conformación del anillo de ciclohexano 4C_7 con una orientación *axial* del protón H-5.

El resto de correlaciones HMBC a tres enlaces observadas están de acuerdo con la conformación propuesta. Entre ellas se destaca la correlación entre el protón H-6 y el carbono C-4, característica de este tipo de conformación.

La reacción transcurre de forma completamente estereoselectiva, conduciendo únicamente a la formación del isómero *E*.¹⁷ Esto se puede explicar por la congestión estérica que provoca el grupo TIPDS por el lado *este* de la molécula (Figura 1.9).

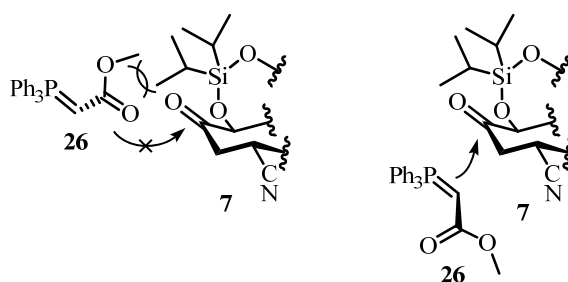


Figura 1.9. Estereoselectividad de la reacción de Wittig entre la β -lactama **7** y el iluro **26**.

De este modo, se ha conseguido tanto la introducción del futuro carbono C-11 de la *rac*-TTX (**rac-1**) con buenos rendimientos como generar la funcionalidad necesaria para la posterior introducción de los hidroxilos en las posiciones C-6 y C-11 de la *rac*-TTX (**rac-1**). Además, se ha generado en la síntesis un punto para la diversidad estructural, como se ha demostrado, al poder utilizar en la reacción de Wittig la amplia variedad de iluros de fosforo existentes.

¹⁷ Se observa la existencia de NOE entre los protones H-6 y H-10, lo cual confirma la configuración propuesta para el doble enlace entre los carbonos C-7 y C-10.

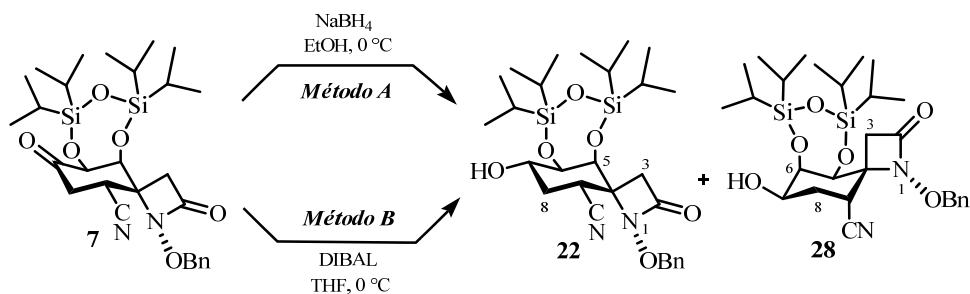
1.2.2. Funcionalización de las futuras posiciones C-6 y C-11

Con el objetivo de continuar la ruta sintética que conduce hacia los compuestos relacionados con la familia de la tetrodotoxina, nos planteamos la funcionalización de las futuras posiciones C-6 y C-11 mediante una reducción selectiva de la futura posición C-6 de la ciano- β -lactama **7** (Subruta A1, *rac*-11-norTTX, *rac*-**2a** y *rac*-**2b**) o a través de una dihidroxilación selectiva del doble enlace exocíclico $\Delta^{6,11}$ de la metiliden- β -lactama **23** (Subruta A2, *rac*-TTX, *rac*-**1**) (Esquema 1.5).

1.2.2.1. Reducción del carbonilo de la futura posición C-6

Con el objetivo de iniciar una aproximación sintética hacia la familia de los compuestos de la *rac*-11-norTTX, nos planteamos llevar a cabo la reducción del carbonilo de la posición C-7 de la ciano-espiro- β -lactama **7** de manera selectiva.

En este sentido, se empezó por estudiar selectividad de la reducción de la posición C-7 de la ciano- β -lactama **7** empleando dos reductores muy comunes utilizados en síntesis orgánica: NaBH_4 , *Método A* y DIBAL, *Método B*.



Esquema 1.10. Condiciones de reacción empleadas para la preparación de las 7-*epi*-hidroxi- β -lactamas **22** y **28**.

El procedimiento experimental para la reducción de la futura posición C-6 de la tetrodotoxina por el *Método A* consistió en la adición de NaBH₄ a una suspensión de la ciano-β-lactama **7** en EtOH. Tras una hora de reacción y posterior purificación y aislamiento se obtuvo una mezcla (1:1.2) de (7*R*)-hidroxi-β-lactama **28** y (7*S*)-hidroxi-β-lactama **22**, con un rendimiento de 41 y 48%, respectivamente (*entrada 1* Tabla 1.2).

Por otra parte, el procedimiento experimental del *Método B* consistió en la adición de DIBAL a una disolución de la ciano-β-lactama **7** en THF. Pasadas cuatro horas de reacción y tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica, se obtuvo únicamente la (7*R*)-hidroxi-β-lactama **28** con un rendimiento del 46% (*entrada 2* Tabla 1.2).¹⁸

<i>entrada</i>	<i>Condiciones de reacción</i>	<i>Productos, rto^a</i>	
		22	28
1	<i>Método A</i>	48%	41%
2	<i>Método B</i>	---	46%

^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 1.2. Rendimiento de la reacción de reducción del carbonilo de la posición C-7 de la ciano-espiro-β-lactama **7**.

A pesar de que el *Método B* para la reducción del carbonilo C-7 de la ciano-β-lactama **7** es totalmente estereoselectivo, obteniéndose el alcohol adecuado para la síntesis de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, y el rendimiento es algo mayor que para el *Método A* (Tabla 1.2), este último será el elegido en nuestro

¹⁸ El menor rendimiento del *Método B*, se puede deber a que durante el tratamiento de la reacción con una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M y AcOEt se formaron emulsiones dificultando de esta manera el proceso de extracción.

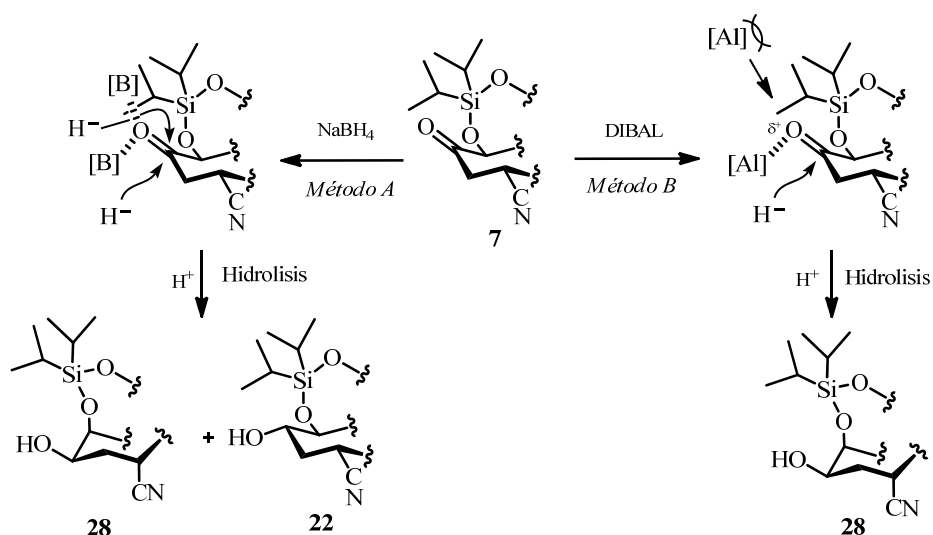
grupo de investigación para la preparación de los alcoholes **22** y **28**, ya que tiene un mayor rendimiento global y permite el acceso a la hidroxí-ciano- β -lactama con la configuración adecuada en la futura posición C-6 para la síntesis de la *rac*-11-norTTX.

Está establecido que la adición nucleófila a ciclohexanonas conformacionalmente restringidas puede suceder por la cara α o β del grupo carbonilo dependiendo del requerimiento estérico del reductor que se esté empleando.¹⁹ Para el caso de reductores estéricamente impedidos se produce mayoritariamente un ataque ecuatorial, para generar el alcohol axial mientras que para el caso de reductores menos impedidos estéricamente se produce de forma mayoritaria un ataque axial por parte del nucleófilo, generando el alcohol ecuatorial.

La selectividad observada en las reacciones de reducción del carbonilo de la posición C-7 de la ciano- β -lactama **7** se puede explicar teniendo en cuenta tanto el requerimiento estérico de los reductores empleados, como la congestión estérica que ejerce el grupo protector TIPDS por la cara α de la molécula.

Cuando se emplea el *Método A*, se utiliza un reductor con poco impedimento estérico (NaBH_4), por lo cual sería de esperar que se obtuviese el producto de ataque axial mayoritariamente, generando el alcohol *ecuatorial*. Sin embargo, debido a la congestión estérica que produce el grupo protector TIPDS por la cara α de la ciano- β -lactama **7**, también se favorece el ataque ecuatorial dando una mezcla equimolecular de las hidroxí-ciano- β -lactamas **22** y **28** (Esquema 1.11).

¹⁹ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; JohnWiley & Sons, Inc, 1994. pp.: 731-737.



Esquema 1.11. Propuesta mecanística para la reducción del carbonilo C-7 de la ciano-β-lactama **7**.

En cambio, cuando se emplea el *Método B* y se utiliza DIBAL como agente reductor, el impedimento estérico que ejerce el grupo protector TIPDS por la cara α de la ciano-β-lactama **7** junto con el requerimiento estérico del DIBAL, hace que el ataque preferente sea el ecuatorial (cara menos impedida) generando mayoritariamente la hidroxi-ciano-β-lactama **28** (Esquema 1.11).²⁰

La asignación estructural de la hidroxi-ciano-β-lactama **28** se hizo en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.10).

²⁰ Esta hipótesis también confirma lo observado en la reacción de adición conjugada de cianuro a la ciclohexenona **9** con Et_2AlCN , ya que al utilizar un reactivo impedido estéricamente, cuando se aísla la cianhidrina **20**, únicamente se observa el producto de ataque ecuatorial y no la mezcla de productos de ambos ataques.

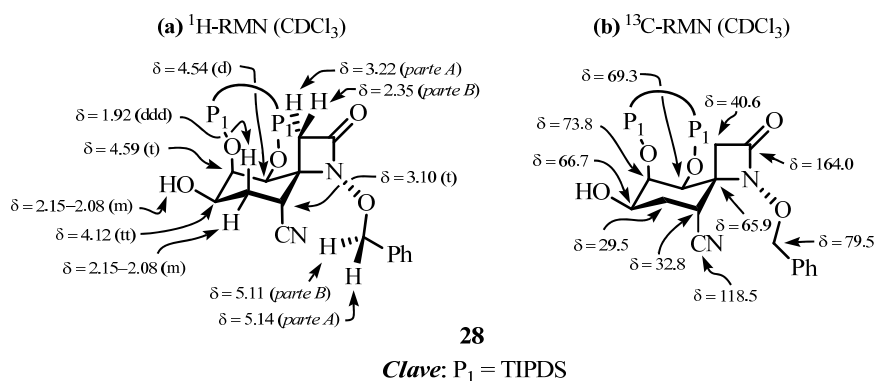


Figura 1.10. Selección de datos espectroscópicos de la hidroxi-ciano-β-lactama **28**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observa la aparición de una señal a 4.12 ppm con una multiplicidad de triplete de triplete ($J = 9.5, 3.7$ Hz) que se asignó al protón H-7. Los protones bencílicos se muestran como un sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.14 ppm y cuya parte *B* se muestra a 5.11 ppm ($J_{AB} = 10.2$ Hz). La señal centrada a 4.59 ppm que aparece como un triplete con una constante de acoplamiento de $J = 3.7$ Hz se asignó al protón H-6, mientras que la señal asignada al protón H-5 aparece como un doblete a 4.54 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 3.7$ Hz. La señal localizada a 3.10 ppm asignada al protón H-9, se muestra como un triplete ($J = 4.2$ Hz). Por otra parte, el multiplete que integra para dos protones, localizado a 2.15-2.08 ppm se asignó al protón H-8 junto con el protón del hidroxilo de la posición C-7, mientras que el doblete de dobletes asignado al protón H-8' se muestra a 1.92 ppm ($J = 13.2, 9.5, 4.2$ Hz). Por último, a 3.22 y 2.35 ppm, aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 13.9$ Hz) formado por los protones del metileno de la β-lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 66.7 ppm asignada al carbono C-7 de hidroxi-ciano-β-lactama **28**. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de una estructura tipo

ciclohexano-espiro- β -lactama apareciendo C-8 a 29.5 ppm, C-6 a 73.8 ppm, C-5 a 69.3 ppm, C-4 a 65.9 ppm, C-3 a 40.6 ppm y C-2 a 164.0 ppm.²¹ Además, aparece a 118.5 ppm la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 561 ($M+H$)⁺, 583 ($M+Na$)⁺ y 1143 ($2M+Na$)⁺ correspondientes a la hidroxi-ciano- β -lactama **28**.

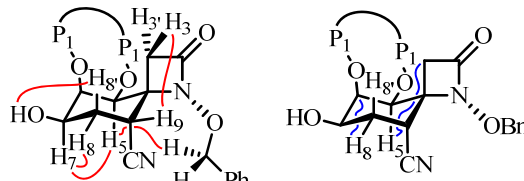
En el espectro de IR, aparece una banda a 3460 cm⁻¹ que se asignó a la tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo. Además, aparece una banda a 2236 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C \equiv N, junto con otra banda localizada a 1771 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace N-C=O de la β -lactama.

La conformación mayoritaria, en disolución del anillo de ciclohexano de la hidroxi-ciano- β -lactama **28** es una silla ⁴C₇, en la que la reducción del grupo carbonilo de la posición C-7 se ha producido por la cara β de la molécula, disponiendo el grupo hidroxilo generado en C-7(*R*^{*}) en disposición *ecuatorial* (Figura 1.11). Esto se puede deducir de las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-7 (4.12 ppm), $J_{anti} = 9.5$ Hz con H-8', $J_{gauche} = 3.7$ Hz con H-8 y $J_{gauche} = 3.7$ Hz con H-6, así como del NOE observado entre el protón H-7 y el protón H-5 (4.54 ppm). Por otro lado, tanto el análisis del resto de constantes de acoplamiento ($J_{gauche} = 4.2$ Hz entre H-9 y H-8, $J_{gauche} = 4.2$ Hz entre H-9 y H-8' y $J_{gauche} = 3.7$ Hz entre H-5 y H-6) como del resto del NOEs observados (H-3 y H-9, OCH₂Ph y H-5), corrobora la conformación de la silla del anillo de ciclohexano y la configuración de la posición C-7 propuesta para la hidroxi-ciano- β -lactama **28**.

²¹ El carbono C-9, se asignó en base al pico de cruce que aparece en el espectro de HSQC entre la señal de protón localizada a δ 3.10 ppm, asignada al protón H-9 y una señal de carbono centrada a δ 32.8 ppm. Dicha señal no se observó en el espectro de ¹³C-RMN monodimensional.

Además, las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-8 y el carbono C-6 y entre el protón H-5 y el carbono C-3 apoyan esta afirmación.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-5, H-6	3.7
H-6, H-7	3.7
H-7, H-8	3.7
H-7, H-8'	9.5
H-8, H-8'	13.2
H-8', H-9	4.2
H-8, H-9	4.2
H-3, H-3'	13.9



Clave: P₁ = TIPDS

Figura 1.11. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la hidroxi-ciano-β-lactama **28**.

La asignación estructural de la hidroxi-ciano-β-lactama **22** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.12).

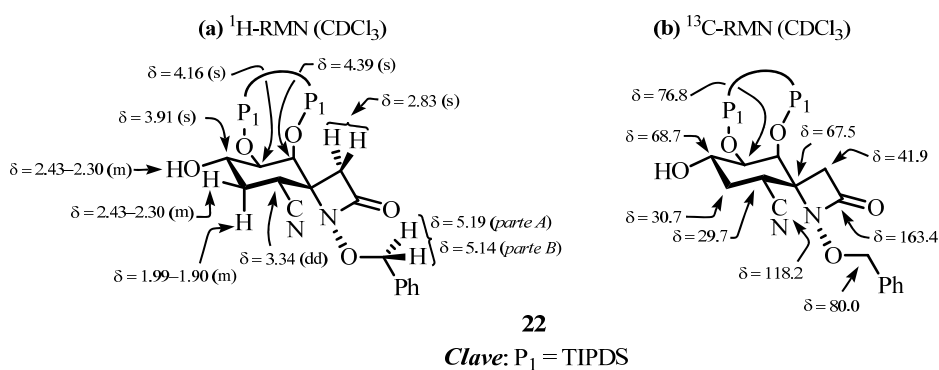


Figura 1.12. Selección de datos espectroscópicos de la hidroxi-ciano-β-lactama **22**.

En el espectro de ¹H-RMN, aparece un singlete ensanchado a 3.91 ppm que se asignó al protón H-7. El sistema AB, cuya parte A aparece localizada a 5.19 ppm y cuya parte B aparece a 5.14 ($J_{AB} = 10.3$ Hz) se asignó a los protones de la posición bencílica. Los protones H-5 y H-6 se muestran como dos singletes

ensanchados localizados a 4.39 ppm y 4.16 ppm, respectivamente. El doble doblete centrado a 3.34 ppm, asignado al protón H-9 muestra dos constantes de acoplamiento, $J = 11.5, 3.5$ Hz. El protón H-8 junto con el protón del hidroxilo de la posición C-7 se muestra como un multiplete localizado a 2.43-2.30 ppm. Por otro lado, el protón H-8' aparece localizado a 1.99-1.90 ppm con una apariencia de multiplete. Por último, el singlete ensanchado que aparece a 2.83 ppm e integra para dos protones se asignó a los protones del metileno de la β -lactama.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 68.7 ppm asignada al carbono C-7 de la hidroxi-ciano- β -lactama **22**. Las demás señales son las características de los carbonos de una estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama y son referibles a los que aparecen en el espectro de ^{13}C -RMN de la hidroxi-ciano- β -lactama **28**.²²

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 561 ($M+H$)⁺, 583 ($M+Na$)⁺ y 1143 ($2M+Na$)⁺ correspondientes a la hidroxi-ciano- β -lactama **22**, isómero de la hidroxi-ciano- β -lactama **28**.

El espectro de IR de la hidroxi-ciano- β -lactama **22** muestra una distribución de bandas referible a la que aparece en el espectro de IR de la hidroxi-ciano- β -lactama **28**, pudiéndose hacer una asignación equivalente: tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo a 3401 cm^{-1} , vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ a 2242 cm^{-1} , tensión del enlace $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama a 1761 cm^{-1} .

²² El carbono C-6, se asignó en base al pico de cruce que aparece en el espectro de HSQC entre la señal de protón que aparece a δ 4.16 ppm, asignada al protón H-6 y una señal de carbono que aparece a δ 76.8 ppm. En el espectro de HSQC, no se observó pico de cruce entre la señal de protón que aparece a δ 4.39 ppm, asignada al protón H-5 y ninguna señal de carbono. En el espectro de ^{13}C -RMN monodimensional, no aparecen las señales asignables a los carbonos de las posiciones C-5 y C-6.

Apoyados en experimentos bidimensionales de RMN²³, COSY y NOESY, se propone que la conformación mayoritaria, en disolución del anillo de ciclohexano de la hidroxi-ciano-β-lactama **22** es una silla ⁷C₄, en la que la reducción del grupo carbonilo de la posición C-7 se ha producido por la cara α de la molécula, disponiendo el grupo hidroxilo generado en C-7(S*) en disposición *ecuatorial* (Figura 1.13).

Esto se puede deducir de las correlaciones COSY observadas entre H-7 (3.91 ppm) y H-8' (1.99-1.90 ppm), asignada a una constante J_{anti} ; entre H-7 y H-8 (2.43-2.30 ppm), asignada a una constante J_{gauche} ; entre H-9 (3.34 ppm) y H-8', asignada a una constante J_{anti} y entre H-9 y H-8, asignada a una constante J_{gauche} .

Por otra parte, los NOEs observados entre H-9 y H-7, entre H-9 y H-3 (2.83 ppm), entre H-6 (4.16 ppm) y H-8' y entre H-3 y H-5 (4.39 ppm) corroboran tanto la conformación de la silla del anillo de ciclohexano como la configuración de la posición C-7 propuestas.

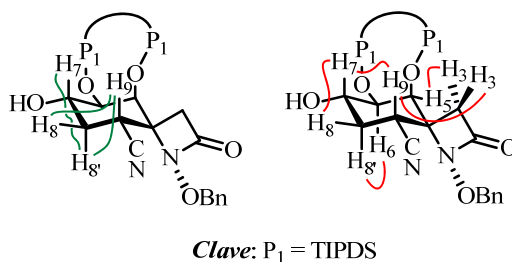


Figura 1.13. Relación de correlaciones COSY (en color verde) y NOEs (en color rojo) de la hidroxi-ciano-β-lactama **22**.

El hecho de que en el espectro de HMBC algunas señales de protones (H-3, H-5, H-6 y H-7) no den correlación con señales de carbono, junto con el

²³ El espectro de HMBC realizado para la hidroxi-ciano-β-lactama **22** no fue concluyente para su asignación estructural ya que las señales correspondientes a los protones H-3, H-5, H-6 y H-7 no dieron correlaciones con ninguna señal de carbono.

marcado ensanchamiento de las señales de ^1H -RMN pueden indicar una alta movilidad conformacional del anillo de ciclohexano.

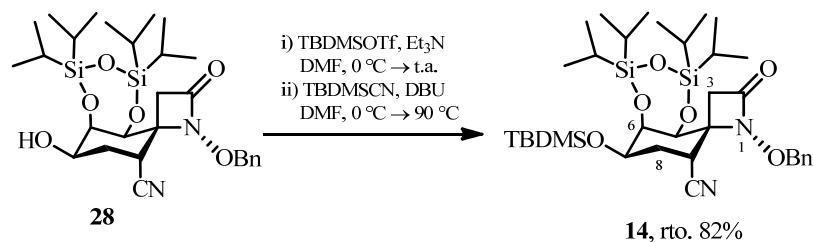
En cuanto al transcurso estereoquímico de la reacción de reducción de la ciano- β -lactama **7**, se puede concluir que debido al impedimento que ejerce el grupo protector TIPDS por la cara α de la molécula, los reductores se acercarán preferentemente por la cara β de la molécula (ataque ecuatorial; Esquema 1.11). Esto permitirá, usando el reductor adecuado, la síntesis de compuestos relacionados tanto con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol como con la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol por inversión del hidroxilo de la posición C-6.

1.2.2.2. Sililación del hidroxilo secundario de la hidroxi- β -lactama **28**

La reacción de sililación de la hidroxi- β -lactama **28** se llevó a cabo por el tratamiento de ésta con triflato de *tert*-butildimetilsililo y Et_3N , a temperatura ambiente, en DMF, seguida de la adición de cianuro de *tert*-butildimetilsililo y DBU y calefacción a 90 °C.²⁴ La reacción condujo, tras su aislamiento y purificación cromatográfica, a la sililéter- β -lactama **14** con un 82% de rendimiento (Esquema 1.12).²⁵

²⁴ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211.

²⁵ Cuando se intentó la sililación de la hidroxi- β -lactama **28** en condiciones más energéticas, empleando TBDMSOTf y Et_3N , también fue necesaria la adición de TBDMSCN y DBU y calefacción a 90 °C para completar la reacción. En este caso, el rendimiento de la reacción disminuyó hasta el 17% de rendimiento.



Esquema 1.12. Preparación de la sililéter-β-lactama **14**.

La asignación estructural de la sililéter-β-lactama **14** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.14).

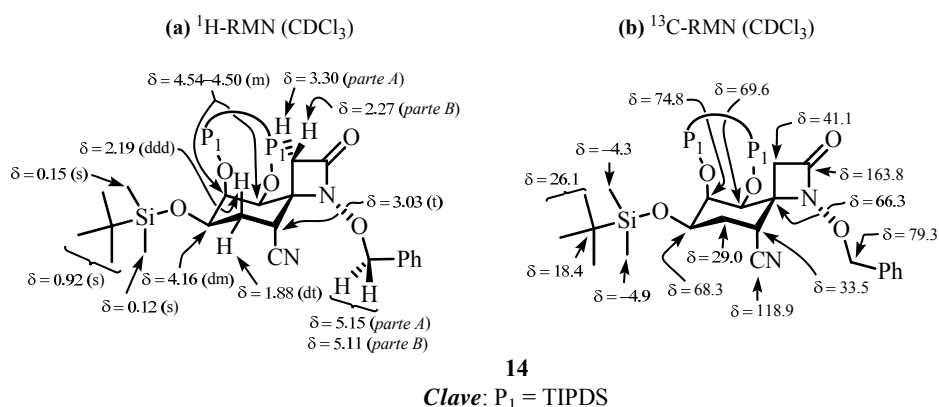


Figura 1.14. Selección de datos espectroscópicos de la sililéter-β-lactama **14**.

En el espectro de ¹H-RMN, el singlete localizado a 0.92 ppm que integra para nueve protones y los dos singletes centrados a 0.15 y 0.12 ppm que integran para tres protones cada uno se asignaron al *terc*-butilo y a los dos metilos, respectivamente, del grupo *terc*-butildimetilsililoxi. Por otro lado, los protones bencílicos se muestran como un sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.15 ppm (*J*_{*AB*} = 10.1 Hz) y cuya parte *B* se localiza a 5.11 ppm (*J*_{*AB*} = 10.1 Hz). El multiplete que aparece en el intervalo 4.54-4.50 ppm y que integra para dos protones se asignó a los protones H-5 y H-6. El doble multiplete localizado a 4.16 ppm con

una constante de acoplamiento de $J = 12.0$ Hz se adjudicó al protón de la posición C-7. Por otra parte, a 3.30 y 2.27 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 14.0$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente. La señal que se asignó al protón H-9 aparece como un triplete ($J = 3.7$ Hz) a un desplazamiento de 3.03 ppm. Finalmente, los protones de la posición C-8 aparecen a 2.19 ppm (H-8) como un doble doblete de dobletes ($J = 13.0, 12.0, 3.7$ Hz) y 1.88 ppm (H-8') como un doble triplete ($J = 13.0, 3.7$ Hz).

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de las señales del grupo TBDMS introducido. Los dos metilos unidos directamente al silicio aparecen a -4.3 y -4.9 ppm, mientras que el carbono cuaternario y los metilos del grupo *terc*-butilo aparecen a 18.4 y 26.1 ppm. Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 163.8, C-6 a 74.8 ppm, C-5 a 69.6 ppm, C-7 a 68.3 ppm, C-4 a 66.3 ppm, C-3 a 41.1 ppm, C-9 a 33.5 ppm y C-8 a 29.0 ppm. Además, a 118.9 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas realizado LRMS ($API\text{-}ES^+$), se observaron los picos correspondientes a la sililéter- β -lactama **14**, m/z 675 ($M+H$) $^+$, 697 ($M+Na$) $^+$ y 1371 ($2M+Na$) $^+$.

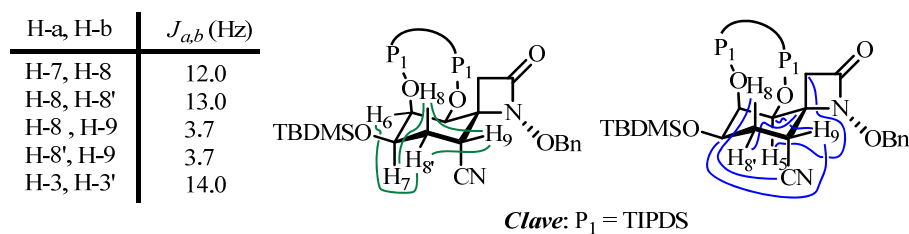


Figura 1.15. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) de la sililéter- β -lactama **14**.

El anillo de ciclohexano de la sililéter- β -lactama **14** presenta una preferencia conformacional en disolución siendo su conformación mayoritaria una silla de tipo 4C_7 , como se muestra en la Figura 1.15.

El protón H-9 presenta una constante de acoplamiento, $J_{gauche} = 3.7$ Hz, con los dos protones de la posición C-8, lo cual implica que presenta una orientación *ecuatorial*. Además, el protón H-8 presenta una constante $J_{anti} = 12.0$ Hz con el protón H-7. Esta constante de acoplamiento parece indicar una disposición *transdiaxial* entre protones H-8 y H-7, orientando el grupo *terc-butildimetilsililoxi* de la posición C-7 en *ecuatorial*. Por otro lado, se observó una correlación COSY entre los protones H-6 y H-8', que se asignó a una constante de acoplamiento a larga distancia (J_w) entre ambos protones. Esto implica una orientación *ecuatorial* de los protones H-6 y H-8'.

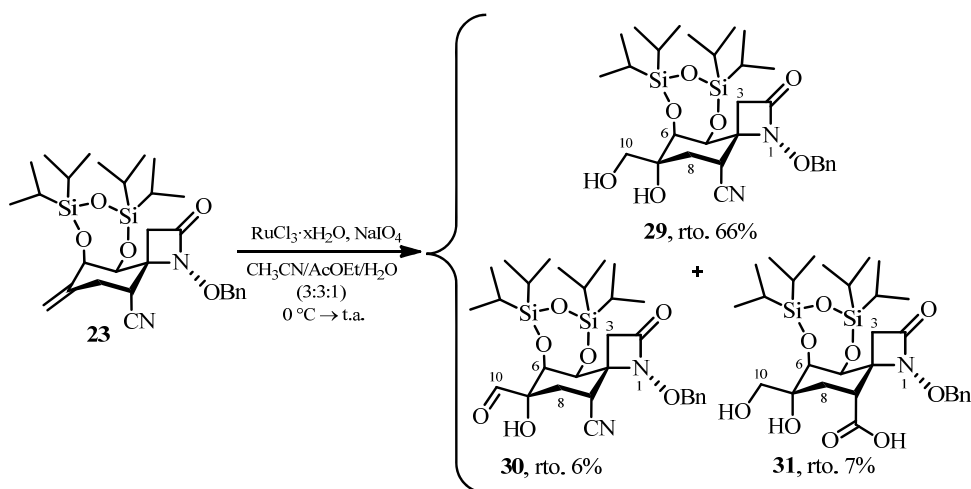
Las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-5 y el carbono C-3 (41.1 ppm), el protón H-8 y los carbonos C-4 (66.3 ppm) y C-6 (74.8 ppm), el protón H-8' y el carbono del grupo CN y entre el protón H-9 y los carbonos C-5 y C-7 están de acuerdo con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexano (Figura 1.15).²⁶

1.2.2.3. Dihidroxilación diastereoselectiva de la metiliden- β -lactama **23**

Con objeto de introducir las funcionalidades oxigenadas presentes en las posiciones C-6 y C-11 de la *rac*-TTX, se llevó a cabo la reacción de dihidroxilación estereocontrolada del doble enlace de la metiliden- β -lactama **23**, empleando tricloruro de rutenio como catalizador y peryodato sódico como cooxidante estequiométrico.

²⁶ La conformación tipo silla 4C_7 propuesta para el anillo de ciclohexano implica ángulos diedros de 180° entre los núcleos de todas las correlaciones HMBC indicadas en la discusión.

El tratamiento de la metiliden- β -lactama **23** con una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio²⁷ y peryodato sódico en una mezcla acetonitrilo/acetato de etilo/agua [3:3:1], a 0 °C, durante 10 minutos condujo, tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica, a la formación del diol **29** con un 66% de rendimiento. Además, como subproductos de la reacción, se obtuvieron tanto la aciloína **30** (rto. 6%), como el ácido **31** (rto. 7%), productos de la sobreoxidación del diol **29** (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Preparación del diol **29**.

La asignación estructural tanto de la aciloína **30**,²⁸ como del ácido **31**²⁹ se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.16 y Figura 1.17).

²⁷ Cuando la reacción de dihidroxilación se llevó a cabo en las condiciones OsO_4/NMO la reacción no tuvo lugar.

²⁸ En el espectro de IR de la aciloína **30**, aparece una banda a 1667 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo aldehído. Esta frecuencia es característica de aldehídos que pueden establecer enlaces de hidrógeno en su estructura. Por otro lado, en el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado se observó el pico m/z 589 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

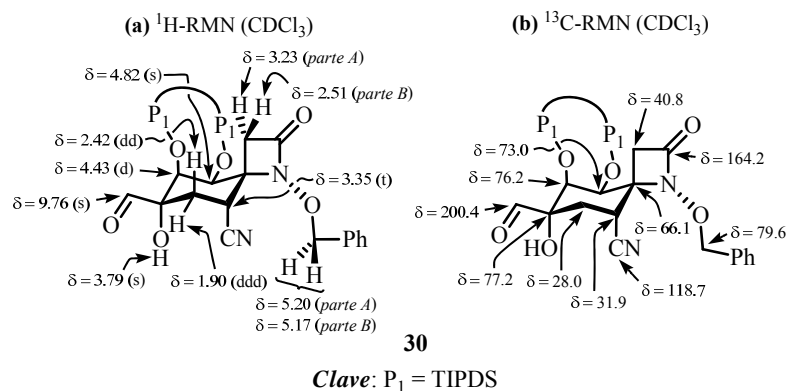


Figura 1.16. Selección de datos espectroscópicos de la aciloína **30**.

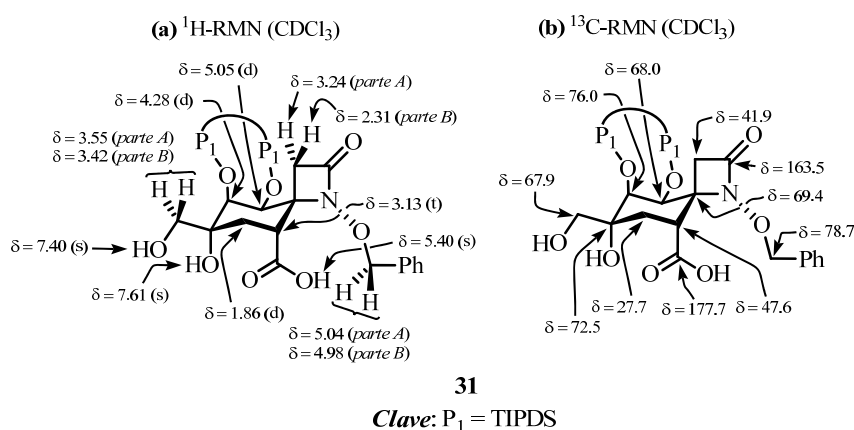


Figura 1.17. Selección de datos espectroscópicos de ácido **31**.

²⁹ En el espectro de IR del ácido **31**, las bandas que aparecen a 3346, 3192 cm^{-1} se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace O-H del grupo ácido. Centrada a 1667 cm^{-1} aparece una banda intensa, característica de las vibraciones de tensión del enlace C=O de los compuestos que presentan un grupo ácido en su estructura con la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares. La formación de estos enlaces de hidrógeno puede explicar el fuerte desapantallamiento que experimentan los protones de los hidroxilos de las posiciones C-7 y C-11. Por otro lado, en el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado se observó el pico m/z 610 ($\text{M}+\text{H}^+$).

La estructura de la aciloina **30** fue confirmada químicamente cuando esta se hizo reaccionar con NaBH_4 en las condiciones habituales y se obtuvo, tras posterior aislamiento y purificación el diol **29** con un 35% de rendimiento.³⁰

La asignación estructural del diol **29** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.18).

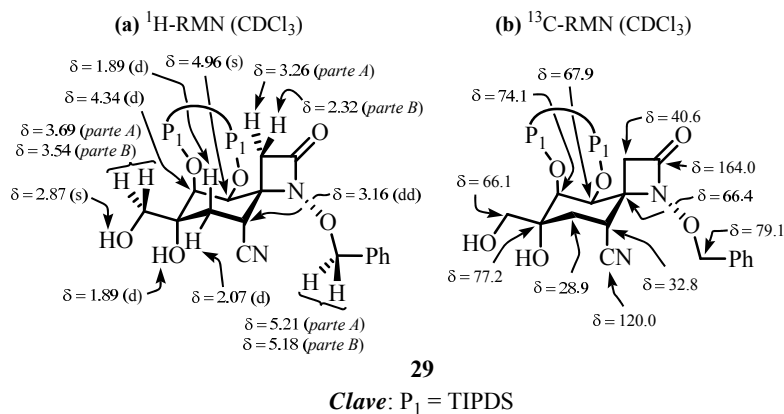


Figura 1.18. Selección de datos espectroscópicos del diol **29**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un sistema *AB* cuya parte *A* se muestra a 3.69 ppm ($J_{AB} = 10.1$ Hz) y cuya parte *B* se localiza a 3.54 ppm ($J_{AB} = 10.1$ Hz), que se asignó al sistema *AB* que forman los dos protones de la posición C-10. El sistema *AB* cuya parte *A* se muestra a 5.21 ppm ($J_{AB} = 10.1$ Hz) y cuya parte *B* se aparece a 5.18 ppm ($J_{AB} = 10.1$ Hz), se asignó a los protones de la posición bencílica. La señal asignada al protón H-5 aparece como un singlete ensanchado a 4.96 ppm, mientras que la señal asignada al protón H-6 lo hace como un doblete ($J = 3.1$ Hz) a un desplazamiento químico de 4.34 ppm. Por otro lado, a 3.26 y 2.32 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.0$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-

³⁰ La formación de emulsiones que dificultan el proceso de extracción en el tratamiento de la reacción puede explicar su moderado rendimiento.

3', respectivamente. El protón H-9 se muestra como un doble doblete con dos constantes de acoplamiento de $J = 4.8, 3.0$ Hz, a un desplazamiento de 3.16 ppm. Las señales que se asignaron a los protones H-8 y H-8' se muestran como dos dobletes ensanchados con una constante de acoplamiento $J = 14.2$ Hz a un desplazamiento de 2.07 y 1.89 ppm, respectivamente. Finalmente, la señal que se asignó al protón del hidroxilo de la posición C-10 aparece como un singlete ancho a 2.87 ppm, mientras que el protón del hidroxilo de la posición C-7 se muestra al mismo desplazamiento que el protón H-8', 1.89 ppm.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de dos señales a 77.2 ppm y 66.1 ppm asignadas a los carbonos C-7 y C-10, respectivamente del diol **29**. Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 164.0, C-6 a 74.1 ppm, C-5 a 67.9 ppm, C-4 a 66.4 ppm, C-3 a 40.6 ppm, C-9 a 32.2 ppm y C-8 a 28.9 ppm. Por último, a 120.0 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

En los espectros de masas realizados se observaron los picos moleculares concordantes con el diol **29**. En el caso de LRMS (*EI*) se observó el pico m/z 590 (M^+ , 4). Para el caso de LRMS (*API-ES*⁺) se observaron los picos m/z 591 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 613 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 1203 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

En el espectro de IR, aparece una banda a 3468 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace O-H de los grupos hidroxilo. Además, aparecen dos bandas a 2243 y 1774 cm^{-1} que se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y a las vibraciones de tensión del enlace $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama, respectivamente.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-10, H-10'	10.1
H-5, H-6	3.1
H-8, H-8'	14.2
H-8' o H-8, H-9	4.8
H-8 o H-8', H-9	3.0
H-3, H-3'	14.0

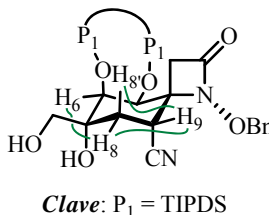


Figura 1.19. Relación de constantes de acoplamiento y correlaciones COSY (en color verde) del diol **29**.

Cuando se realizó un exhaustivo estudio del espectro de ^1H -RMN y de sus constantes de acoplamiento RMN (Figura 1.19) se pudo observar que el protón H-9 presenta dos constantes de acoplamiento $J_{gauche} = 4.8$ y 3.0 Hz. Además, se pueden observar correlaciones COSY entre los protones de la posición C-8 y el protón H-9. Esto parece indicar una orientación *ecuatorial* del protón de la posición C-9(R^*) por la cara α de la molécula.³¹

Por otro lado, en el espectro bidimensional COSY se pudo observar una correlación a cuatro enlaces entre los protones H-6 y H-8 que se asignó a una constante de acoplamiento a larga distancia (J_w) lo cual implica una disposición *ecuatorial* de ambos protones. Además, el desplazamiento químico observado para el protón H-5 (4.96 ppm) parece indicar su disposición *axial*, ya que las señales de los protones axiales del anillo de ciclohexano unidos a los carbonos que soportan el grupo protector TIPDS para este tipo de estructuras, suelen aparecer más desapantalladas que las de los ecuatoriales.

³¹ Asumimos que para el diol **29** la configuración de la posición C-9(R^*) es la que viene marcada por el producto de partida. En algunas ocasiones se obtuvo como subproducto de reacción el diol con la configuración contraria en la posición C-9(S^*). Para este último, además de las constantes de acoplamiento características de este tipo de estructuras, se pudo observar una diferencia notable con las constantes del diol **29** al medir en la señal del protón H-9 una constante de acoplamiento $J_{anti} = 12.1$ Hz con H-8 y otra constante de acoplamiento $J_{gauche} = 3.7$ Hz con H-8'. La conformación del anillo de ciclohexano del diol con la configuración C-9(S^*) se asignó a una silla 4C_7 al presentar todas las correlaciones HMBC características de este tipo de conformación.

Todos los datos obtenidos, y su posterior consideración, parecen indicar que la conformación mayoritaria, en disolución, del anillo de ciclohexano es una silla de tipo 4C_7 (Figura 1.19).

Por otro lado, los experimentos de RMN realizados no fueron concluyentes en cuanto a la configuración relativa del centro estereogénico C-7 del diol **29** y por tanto, en cuanto a la diastereoselectividad facial de la reacción de dihidroxilación de la metiliden- β -lactama **23**.

En base a nuestra experiencia previa en dienos similares,³² podemos asumir que la adición electrófila del oxidante al doble enlace $\Delta^{7,10}$ (activado por el oxígeno alílico) tendría lugar preferentemente por su cara menos impedida, *anti* al grupo sililéter *axial* de la posición alílica C-6 (Figura 1.20), hecho que será confirmado en etapas posteriores de la síntesis.^{33,34}

³² (a) Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del *Core* de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. pp.: 236-245. (b) Nuria Tabarés Cantero. Síntesis y Mercado de Análogos de Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2012.

³³ Sobre la estereoselectividad en la reacción de dihidroxilación de alcoholes alílicos, ver: (a) Cha, J. K.; Kin, N. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795; (b) Para el caso de olefinas 1,1-disustituidas, ver: Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1698-1700; (c) Como ejemplo de alcoholes alílicos cíclicos, ver: Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Beddoes, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 43-51; Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407-3410.

³⁴ Sobre los distintos modelos de estereoinducción propuestos para la dihidroxilación *anti* de alcoholes alílicos catalizada por OsO₄, ver: (a) Modelo empírico de Kishi: Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255; Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946; Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950; (b) Modelo del “efecto alcoxilo interior”: Haller, J.; Strassner, T.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8031-8034; Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882; Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951-3954; (c) Modelo propuesto por Vedejs: Vedejs, E.; Dent, W. H., III *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862; Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096; (d) Sobre la dihidroxidación *sin* de alcoholes alílicos con OsO₄/TMEDA, ver: Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956; Donohoe, T. J.;

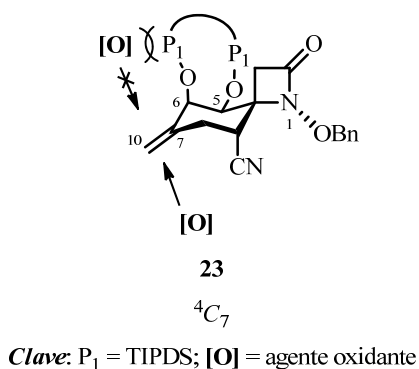


Figura 1.20. Diastereoselección facial en la reacción de dihidroxilación de la metiliden-β-lactama **23**.

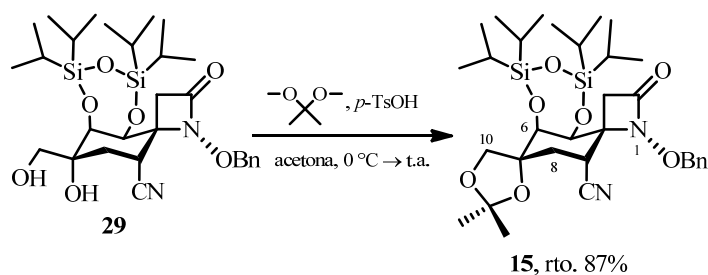
1.2.2.4. Diprotección simultánea de los hidroxilos del diol **29**

A continuación, se protegerán los dos hidroxilos de las posiciones C-7 y C-10 del diol **29** con un grupo protector bifuncional, de manera que reaccione en primer lugar con el hidroxilo menos impedido y la segunda protección sea intramolecular, dando lugar a un ciclo de cinco miembros.

La reacción del diol **29**, 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en acetona y a temperatura ambiente condujo a la formación en 3.5 días del dimetilacetal **15** con un 87% de rendimiento tras su posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.14).³⁵

Newcombe, N. J.; Waring, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6881-6885; Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027-5030.

³⁵ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306-318; (b) Konno, H.; Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9399-9408.



Esquema 1.14. Preparación del dimetilacetal **15**.

La asignación estructural del dimetilacetal **15** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.21).

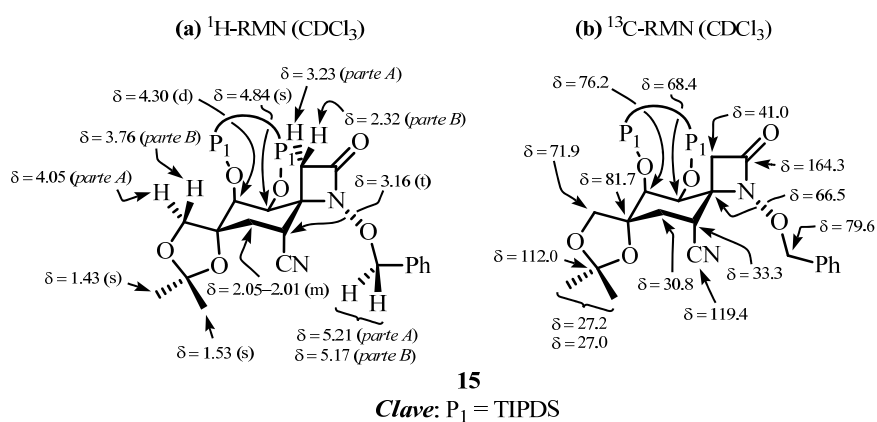


Figura 1.21. Selección de datos espectroscópicos del dimetilacetal **15**.

En el espectro de ^1H -RMN, aparecen dos singletes que integran para tres protones cada uno centrados a 1.53 y 1.43 ppm que se asignaron a los metilos del grupo protector introducido. El sistema *AB*, cuya parte *A* aparece a 5.21 ppm ($J_{AB} = 10.0$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 5.17 ppm ($J_{AB} = 10.0$ Hz), se asignó a los protones bencílicos. El singlete y el doblete ($J = 2.7$ Hz), ambas señales ensanchadas, centrados a 4.84 y 4.30 ppm se asignaron a los protones de las posiciones C-5(S^*) y C-6(S^*), respectivamente. Los protones del metileno de la

posición C-10 se muestran como un sistema *AB* con la parte *A* centrada a 4.05 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz) y con la parte *B* localizada a 3.76 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz). El protón de la posición C-9(*R*^{*}) aparece localizado a 3.16 ppm y se muestra como un triplete con una constante de acoplamiento de $J = 3.9$ Hz. Por otra parte, a 3.23 y 2.32 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 13.4$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente. Ambas señales también se muestran ensanchadas. Finalmente, el multiplete, que integra para dos protones, localizado entre 2.05 y 2.01 ppm se asignó a los protones de la posición C-8.

En el espectro de ¹³C-RMN, se observó la aparición de tres señales del grupo protector introducido. Los dos metilos aparecen a 27.2 y 27.0 ppm, mientras que el carbono cuaternario aparece a 112.0 ppm. Además, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 164.3, C-7 a 81.7 ppm, C-6 a 76.2 ppm, C-10 a 71.9 ppm, C-5 a 68.4 ppm, C-4 a 66.5 ppm, C-3 a 41.0 ppm, C-9 a 33.3 ppm y C-8 a 30.8 ppm. Además, a 119.4 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 631 ($M+H$)⁺, 653 ($M+Na$)⁺ y 1283 ($2M+Na$)⁺ correspondientes al dimetilacetal **15**.

La zona del espectro de IR comprendida entre 1300 y 1000 cm⁻¹, muestra una gran población de bandas que se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C de acetal. Estas bandas son características de este tipo de acetales. Además, en el espectro de IR aparece una banda a 2244 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C \equiv N, junto con otra banda localizada a 1785 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace N-C=O de la β -lactama.

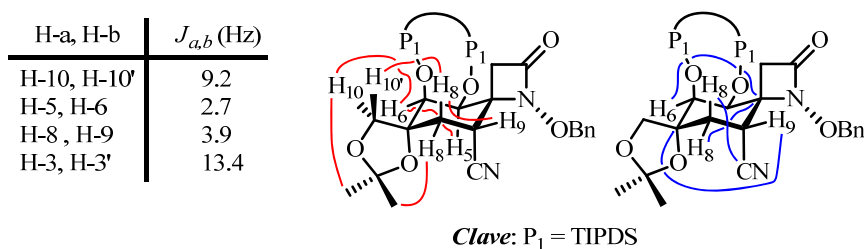


Figura 1.22. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) del dimetilacetal **15**.

El anillo de ciclohexano del dimetilacetal **15** presenta, en disolución una conformación mayoritaria tipo silla 4C_7 , como se muestra en la Figura 1.22.

La disposición *ecuatorial* del protón unido a la posición C-9(R^*) se estableció debido a la correlación a tres enlaces existente entre el protón H-9 y el carbono C-7. Además, la multiplicidad (triplete) y el tipo de constante de acoplamiento que presenta ($J_{gauche} = 3.9$ Hz) están de acuerdo con disposición *ecuatorial* de protón H-9 para la conformación propuesta.

Por otra parte, en el espectro de HMBC se aprecian correlaciones a tres enlaces características de este tipo de conformación como por ejemplo son las encontradas entre el protón H-6 y el carbono C-4 y entre uno de los protones unidos a la posición C-8 y el carbono del grupo ciano.

En los espectros de ^1H - y de ^{13}C -RMN, se observa un ensanchamiento de las señales asignadas a los protones y los carbonos de las posiciones C-5 y C-6. Además, en el espectro de ^1H -RMN también se observa un ensanchamiento de las señales asignadas a los protones del metileno de la β -lactama mientras que en el espectro de ^{13}C -RMN, se observa un ensanchamiento de la señal asignada al carbono C-8. Por otro lado, en el espectro de HMBC los protones H-5 y H-9 no dan ninguna correlación con ningún carbono.

Es posible que el anillo de espiro-dioxolano introducido en la posición C-7 junto con el anillo de espiro- β -lactama de la posición C-4 aporten al anillo de ciclohexano una tensión que haga que la molécula presente un equilibrio conformacional. La existencia de un pequeño NOE entre el protón H-5 y el protón H-3, evidencia la participación de la silla 7C_4 en el equilibrio conformacional, aunque la conformación mayoritaria sea 4C_7 (Figura 1.23).

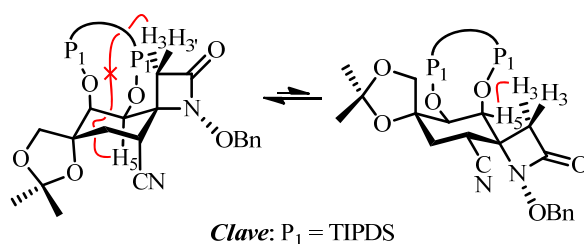
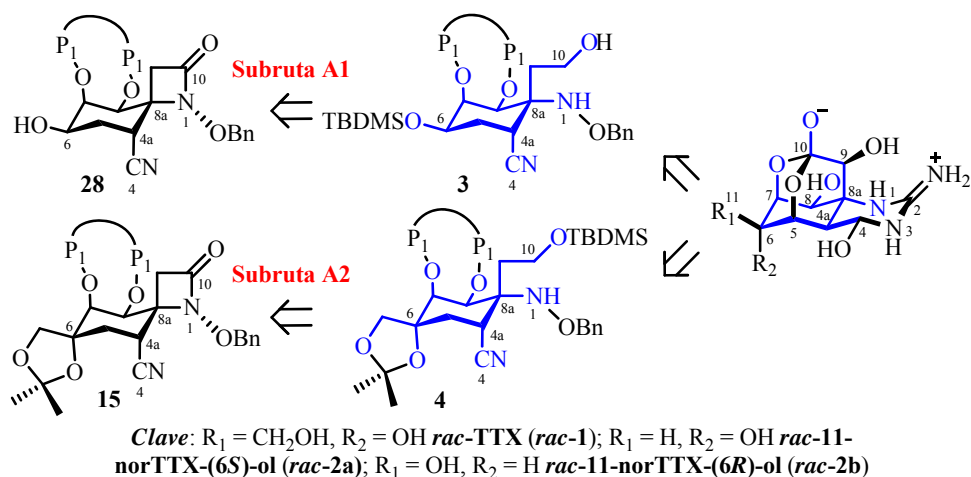


Figura 1.23. Equilibrio conformacional del dimetilacetal **15**
(en color rojo se muestra el NOE observado).

La existencia de este equilibrio conformacional puede explicar el ensanchamiento de las señales indicadas.

1.3. Funcionalización de la agrupación β -lactama

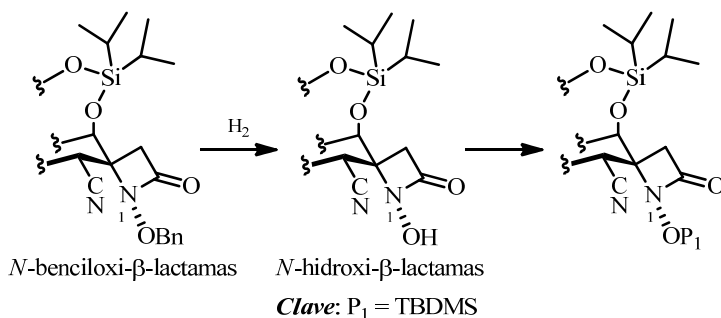
De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema III) de la presente Memoria, los compuestos ciclohexánicos **3** y **4** (uno de los objetivos prácticos del presente Tesis Doctoral) se sintetizarán a partir de los compuestos β -lactámicos correspondientes mediante un proceso de reducción selectivo de la β -lactama (Esquema 1.15).



Esquema 1.15. Relación estructural de los compuestos ciclohexánicos **3** y **4** con la tetrodotoxina (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

1.3.1. Funcionalización de la agrupación hidroxiamino de las estructuras tipo β -lactama

Con el objetivo de estudiar la influencia del grupo protector del hidroxilo unido directamente al nitrógeno N-1 en el proceso de reducción y funcionalización de la β -lactama, será necesaria la síntesis de estructuras tipo *N*-hidroxi- β -lactamas mediante un proceso de hidrogenación a partir de las *N*-benciloxi- β -lactamas y posterior protección (Esquema 1.16).



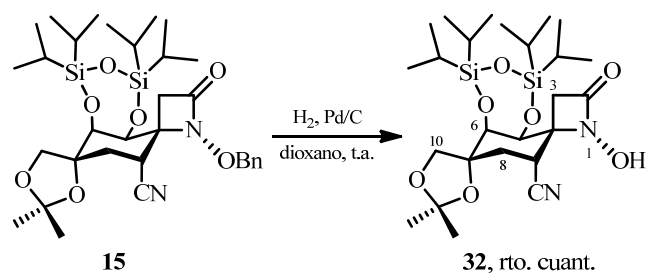
Esquema 1.16. Esquema sintético de las *N*-hidroxi-β-lactamas y posterior protección del hidroxilo generado.

1.3.1.1. Hidrogenación del dimetilacetal **15**. Preparación de la *N*-hidroxi-β-lactama **32**

Existen numerosos ejemplos y métodos de desprotección de grupos bencilo en la bibliografía, clasificados en tres procedimientos principales: desprotección reductora (hidrogenolisis), desprotección radicalica y desprotección oxidativa.³⁶ Para la desprotección del grupo bencilo del dimetilacetal **15** se utilizó el método de hidrogenación catalizado por Pd debido a la amplia experiencia que se tiene en nuestro grupo de investigación en la hidrogenación de este tipo de β-lactamas.

La reacción de hidrogenación del dimetilacetal **15** en presencia de Pd/C, como catalizador, utilizando dioxano como disolvente condujo, tras una hora y media de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica, a la formación de *N*-hidroxi-β-lactama **32** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 17).

³⁶ Para una revisión de los métodos de desprotección de un benciléter, ver: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 107-120.



Esquema 1.17. Preparación de la *N*-hidroxi- β -lactama **32**.

La asignación estructural de la *N*-hidroxi- β -lactama **32** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.24).

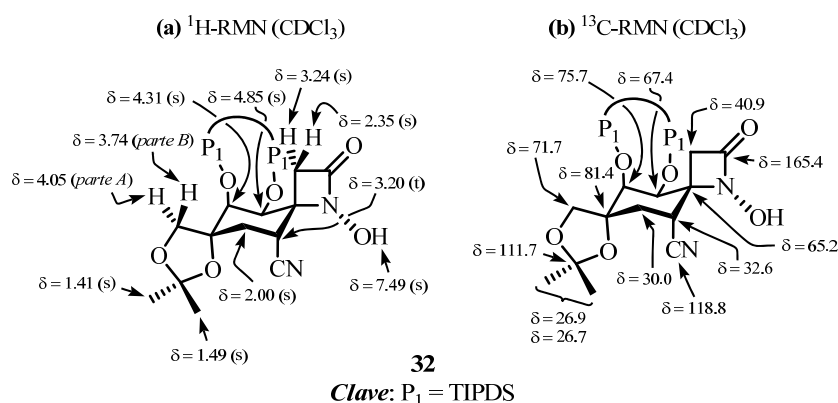


Figura 1.24. Selección de datos espectroscópicos de la *N*-hidroxi- β -lactama **32**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un singlete ensanchado a 7.49 ppm que se asignó al protón del hidroxilo de la *N*-hidroxi- β -lactama **32**. Los singletes ensanchados centrados a 4.85 y 4.31 ppm se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente. Por otra parte, los protones del metileno de la posición C-10 se muestran como un sistema *AB* con la parte *A* centrada a

4.05 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y con la parte *B* localizada a 3.74 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz).³⁷ Los protones de la posición C-3 aparecen como dos singletes ensanchados a 3.24 y 2.35 ppm. Además, el triplete centrado a 3.20 ppm ($J = 3.8$ Hz) se asignó al protón H-9. Por otro lado, los dos protones unidos al carbono C-8 se muestran como un singlete ensanchado a 2.00 ppm que integra para dos protones. Finalmente, los singletes que aparecen a 1.49 y 1.41 ppm y que integran para tres protones cada uno se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observaron las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 165.4, C-7 a 81.4 ppm, C-6 a 75.7 ppm, C-10 a 71.7 ppm, C-5 a 67.4 ppm, C-4 a 65.2 ppm, C-3 a 40.9 ppm, C-9 a 32.6 ppm y C-8 a 30.0 ppm. Además, a 118.8 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 26.9 y 26.7 ppm, mientras que el carbono cuaternario se localiza a 111.7 ppm.³⁸

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 541 ($M+H$)⁺, 563 ($M+Na$)⁺ y 1103 ($2M+Na$)⁺ correspondientes a la *N*-hidroxi- β -lactama **32**.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda a 3436 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace O-H. Además, aparece una banda a 2244 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$. Por otra parte, también aparece la banda localizada a 1779 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del grupo $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama.

³⁷ En el espectro de ^1H -RMN, la parte *A* del mencionado sistema *AB* aparece más ensanchada que la parte *B*.

³⁸ En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales que aparecen a 165.4, 118.8, 111.7, 75.7, 71.7, 67.4, 65.2, 32.6 y 30.0 ppm se muestran ensanchadas.

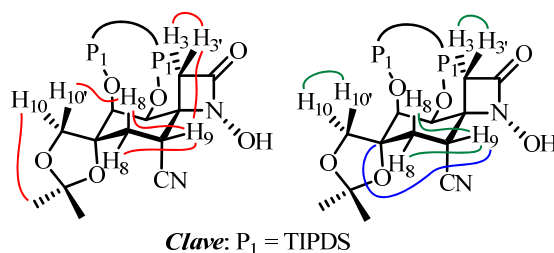


Figura 1.25. Relación de NOEs (en color rojo), correlaciones HMBC (en color azul) y correlaciones COSY (en color verde) más significativos de la *N*-hidroxi- β -lactama **32**.

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de la *N*-hidroxi- β -lactama **32** se determinó mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento, experimentos NOE y correlaciones HMBC (Figura 1.25).

La constante de acoplamiento que presenta el protón H-9 con los dos protones H-8 ($J_{gauche} = 3.8$ Hz), junto con los NOEs observados entre el protón H-9 y los protones H-8 y H-3' indican una orientación *ecuatorial* del protón unido a la posición C-9(R^*). Además, la correlación HMBC a tres enlaces observada entre dicho protón y el carbono C-7 sugiere un ángulo diedro de 180° entre ambos. Todos estos datos junto con la ausencia de NOE entre los protones H-3 y H-5 indican que el anillo de ciclohexano de la *N*-hidroxi- β -lactama **32** presenta, en disolución, una conformación mayoritaria tipo silla 4C_7 .

En el espectro de ^1H -RMN, se puede observar un fuerte ensanchamiento de todas las señales de la *N*-hidroxi- β -lactama **32** excepto las señales correspondientes a los grupos protectores. Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN también se observó un ensanchamiento de la mayoría de las señales del esqueleto carbonado de la molécula. Además, los protones del grupo bencilo junto con los protones H-3, H-3', H-5, H-6 y H-8 no dan ninguna correlación en los espectros bidimensionales HSQC y HMBC.

La *N*-hidroxi- β -lactama **32** puede presentar un equilibrio conformacional desplazado mayoritariamente a hacia la silla tipo 4C_7 , lo que explicaría el ensanchamiento de las señales tanto en ${}^1\text{H}$ - y de ${}^{13}\text{C}$ -RMN (Figura 1.26).³⁹

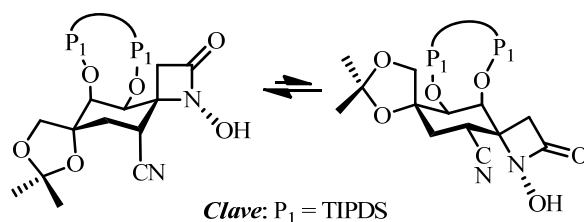
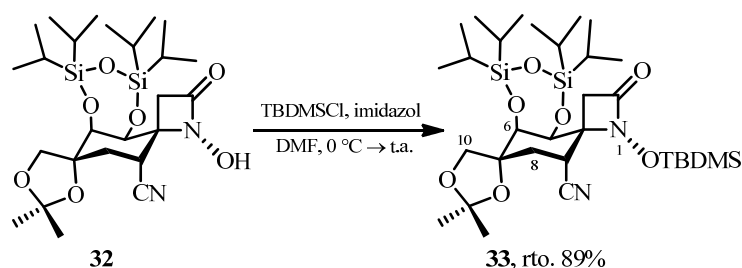


Figura 1.26. Equilibrio conformacional propuesto para la *N*-hidroxi- β -lactama **32**.

1.3.1.2. Preparación de la *N*-sililoxi- β -lactama **33**

La sililación del hidroxilo unido directamente al nitrógeno β -lactámico de la β -lactama **32** por su tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en DMF, dio lugar a la correspondiente *N*-sililoxi- β -lactama **33** con un rendimiento del 89% tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.18)



Esquema 1.18. Preparación de la *N*-sililoxi- β -lactama **33**.

³⁹ En el apartado 1.2.2.4. del presente capítulo, cuando se realizó el análisis conformacional del dimetilacetal **15** mediante el estudio de sus espectros de ${}^1\text{H}$ -, de ${}^{13}\text{C}$ -RMN y 2D-RMN ya se discutió acerca de la posibilidad de la existencia de un equilibrio conformacional que provoqué el ensanchamiento de las señales de los espectros de RMN.

La asignación estructural de la *N*-sililoxi- β -lactama **33** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.27).

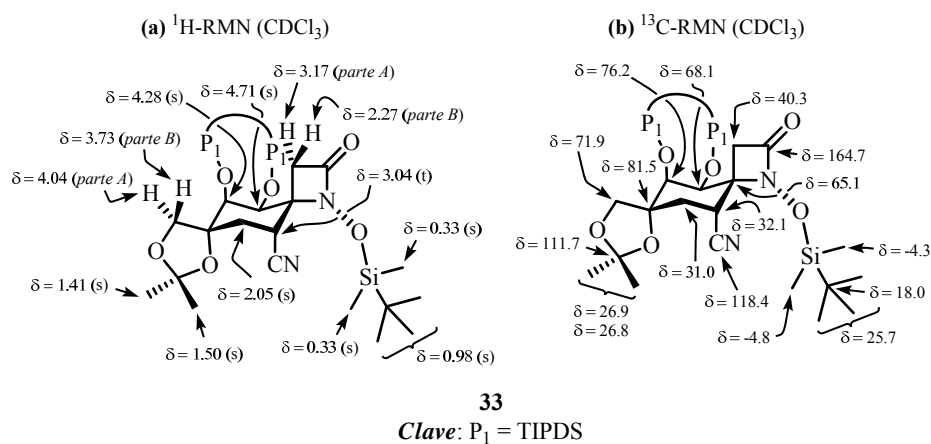


Figura 1.27. Selección de datos espectroscópicos de la *N*-sililoxi- β -lactama **33**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, los singletes centrados a 0.98 ppm (que integra para nueve protones) y a 0.33 ppm (que integra para seis protones) se asignaron al *terc*-butilo y a los dos metilos, respectivamente, del grupo *terc*-butildimetilsililoxi unido al nitrógeno N-1. Por otra parte, los singletes ensanchados localizados a 4.71 y 4.28 ppm se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.04 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 3.73 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz) se asignó a los protones del metileno de la posición C-10.⁴⁰ Las señales que aparecen a 3.17 ppm ($J_{AB} = 13.8$ Hz) y 2.27 ppm ($J_{AB} = 13.8$ Hz) se asignaron a la parte *A* y a la parte *B* del sistema *AB* formado por los protones metilénicos de la β -lactama, H-3 y H-3'.⁴¹ Además, el triplete centrado a 3.04 ppm ($J = 3.7$ Hz) se asignó al protón H-9. Los dos

⁴⁰ En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, la parte *A* del mencionado sistema *AB* aparece más ensanchada que la parte *B*.

⁴¹ En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* formado por los protones del metileno de la β -lactama se muestran muy ensanchadas.

protones unidos al carbono C-8 se muestran como un singlete ensanchado a 2.05 ppm que integra para dos protones. Finalmente, los singletes que aparecen a 1.50 y 1.41 ppm y que integran para tres protones cada uno se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de las señales del grupo TBDMS introducido. Los dos metilos unidos directamente al silicio aparecen a -4.3 y -4.8 ppm, mientras que el carbono cuaternario y los metilos del grupo *terc*-butilo aparecen a 18.0 y 25.7 ppm, respectivamente. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura tipo ciclohexano-espiro- β -lactama, apareciendo C-2 a 164.7, C-7 a 81.5 ppm, C-6 a 76.2 ppm, C-10 a 71.9 ppm, C-5 a 68.1 ppm, C-4 a 65.1 ppm, C-3 a 40.3 ppm, C-9, a 32.1 ppm y C-8 a 31.0 ppm. Además, a 118.4 ppm aparece la señal que se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 26.9 y 26.8 ppm, mientras que el carbono cuaternario se localiza a 111.7 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 655 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 677 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 1331 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes a la *N*-sililoxi- β -lactama **33**.

En el espectro de IR, se observó una banda a 1091 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace Si-O. Además, aparece una banda a 2242 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$. Por otra, también aparece la banda localizada a 1783 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del grupo $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama.

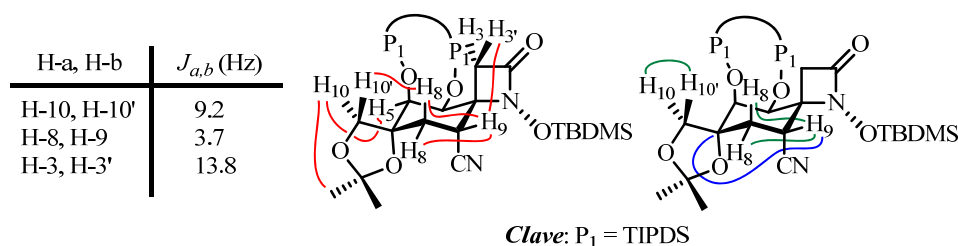


Figura 1.28. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo), correlaciones HMBC (en color azul) y correlaciones COSY (en color verde) más significativos de la *N*-sililoxy- β -lactama **33**.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento, NOEs, correlaciones HMBC y correlaciones COSY observadas se determinó la conformación del anillo de ciclohexano de la *N*-sililoxy- β -lactama **33**.

La constante de acoplamiento que presenta el protón H-9 con los dos protones H-8 ($J_{gauche} = 3.7$ Hz), junto con los NOEs observados y la correlación HMBC a tres enlaces observada entre el protón H-9 y el carbono C-7 sugieren una conformación mayoritaria, en disolución, para el anillo de ciclohexano de la *N*-sililoxy- β -lactama **33** tipo silla 4C_7 (Figura 1.28).⁴²

1.3.2. Apertura reductora de la β -lactama. Síntesis de las Estructuras **III** y **IV**⁴³

Con el objetivo de iniciar la táctica sintética que permita la síntesis de las estructuras ciclohexánicas **III** y **IV**, nos planteamos llevar a cabo la reducción de la β -lactama de las estructuras **I** y **II** de manera selectiva. Esta táctica permitirá la

⁴² En el espectro de ^1H -RMN, se puede observar un fuerte ensanchamiento de todas las señales de la *N*-sililoxy- β -lactama **33** excepto las señales correspondientes a los grupos protectores, por lo que puede presentar un equilibrio conformacional desplazado mayoritariamente a hacia la silla tipo 4C_7 , lo que explicaría el ensanchamiento de las señales en ^1H -RMN.

⁴³ Ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Tesis Doctoral.

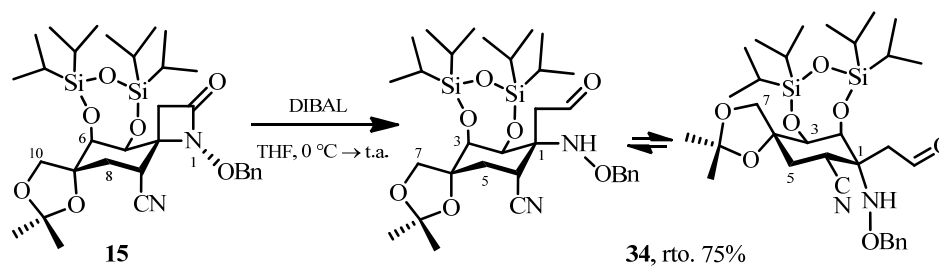
posterior funcionalización de la futura posición C-9 y C-10 tanto de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) como de la *rac*-11-norTTX (*rac*-**2a** y *rac*-**2b**).

1.3.2.1. Preparación del aminoaldehído **34**

En la bibliografía, se pueden encontrar varios ejemplos de reducción de β -lactamas empleando distintos boranos como fuentes de hidruro, como por ejemplo LiBH_4 y LiBEt_3H . La diferencia entre ambos métodos radica en el grado de oxidación del producto obtenido. Con el primero de ellos se obtiene, como único producto de reacción el correspondiente aminoalcohol con buenos rendimientos, mientras que con el segundo se obtiene el aminoaldehído con rendimientos moderados. Estos procedimientos presentan una importante limitación sintética a la hora de generar de manera eficiente aminoaldehídos a partir de β -lactamas. Por otro lado, el empleo de DIBAL como agente reductor permite la formación de estos aminoaldehídos como único producto de la reducción obteniéndose con buenos rendimientos a tiempos cortos de reacción. En adelante este será el método de reducción elegido en nuestro grupo de investigación, para este tipo de compuestos.⁴⁴

La reducción selectiva de la β -lactama del dimetilacetal **15** por su tratamiento con DIBAL en THF, dio lugar al correspondiente aminoaldehído **34** con un rendimiento del 75% tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.19).

⁴⁴ (a) Para la utilización de LiBH_4 y DIBAL como fuente de hidruro, ver: Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruíz, M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7980-7991. (b) Para la utilización de LiBEt_3H como fuente de hidruro, ver: Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2095-2098.



Esquema 1.19. Condiciones de reacción empleadas para la preparación del aminoaldehído **34**.

La asignación estructural del aminoaldehído **34** se realizó en base a sus datos espectroscópicos (Figura 1.29).⁴⁵

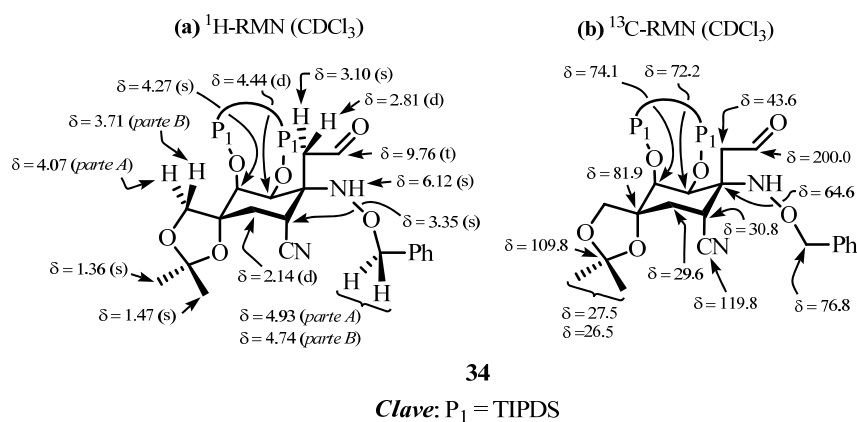


Figura 1.29. Selección de datos espectroscópicos del aminoaldehído **34**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observaron las señales correspondientes a los protones del aminoaldehído ciclohexánico generado. Localizado a 9.76 ppm aparece un triplete ($J = 1.5$ Hz) que integra para un protón y que se asignó al

⁴⁵ De aquí en adelante, cuando los compuestos sintetizados presenten un equilibrio conformacional, únicamente se representarán mediante una de sus conformaciones para una mayor simplicidad de las figuras.

protón del grupo aldehído, H- β_{C-1} ⁴⁶ del resto 2-oxoetilo unido directamente al carbono C-1. Además, a 6.12 ppm se muestra un singlete que se asignó al protón del grupo amino, también unido directamente al carbono C-1. Por otro lado, se conservan las señales que se asignaron a los protones bencílicos apareciendo como un sistema *AB*, cuya parte *A* aparece a 4.93 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.74 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz). El doblete centrado a 4.44 ppm ($J_{gauche} = 2.9$ Hz) se asignó al protón H-2, mientras que el singlete ensanchado localizado a 4.27 ppm se asignó al protón H-3. Localizadas a 4.07 y 3.71 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 9.0$ Hz) formado por los dos protones unidos al carbono C-7. El singlete ensanchado que aparece a 3.35 ppm se asignó al protón H-6. Las señales que aparecen a 3.10 y 2.81 ppm como un singlete ensanchado y como un doblete ($J_{gem} = 16.1$ Hz) respectivamente, se asignaron a los dos protones del metileno del resto 2-oxoetilo unido directamente al carbono C-1, H- α_{C-1} y H- α_{C-1}' . Los dos protones H-5 se muestran como un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 4.6$ Hz a un desplazamiento de 2.14 ppm. Por último, los singletes centrados a 1.47 y 1.36 ppm, que integran para tres protones cada uno, se asignaron a los dos metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 200.0 ppm asignada al carbono carbonílico, C- β_{C-1} del grupo 2-oxoetilo generado, mientras que la señal del carbono metilénico, C- α_{C-1} de dicho grupo aparece a 43.6 ppm. Además, se observan las señales características de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 81.9 ppm, C-3 a 74.1 ppm, C-2 a 72.2 ppm, C-1 a 64.6 ppm, C-6 a 30.8 ppm, C-5 a 29.6 ppm. La señal que aparece a 119.8 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Las señales asignadas a los dos

⁴⁶ Para una mayor facilidad a la hora de seguir la discusión de resultados, en adelante las posiciones de la cadena alquílica unida directamente al carbono C-1 de las estructuras ciclohexánicas **III** y **IV** se numerarán como **X- ω_{C-1}** , donde X hace referencia al núcleo al que nos referimos y ω_{C-1} hace referencia a la posición α , β , ..., ω de la cadena alquílica a la que nos referimos tomando como referencia el carbono C-1.

metilos del isopropilideno aparecen a 27.5 y 26.5 ppm, mientras que el carbono cuaternario se localiza a 109.8 ppm. Finalmente, cabe destacar que la señal asignable al carbono C-7 no fue observable en el espectro de ^{13}C -RMN.⁴⁷

En el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado, se observaron los picos m/z 633 ($\text{M}+\text{H}^+$) y 655 ($\text{M}+\text{Na}^+$) correspondientes al aminoaldehído **34**.

En el espectro de IR, se observa la aparición de una banda a 3257 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace N-H del grupo amino. Además, aparecen dos bandas a 2251 y 1718 cm^{-1} que se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$ del aldehído, respectivamente.

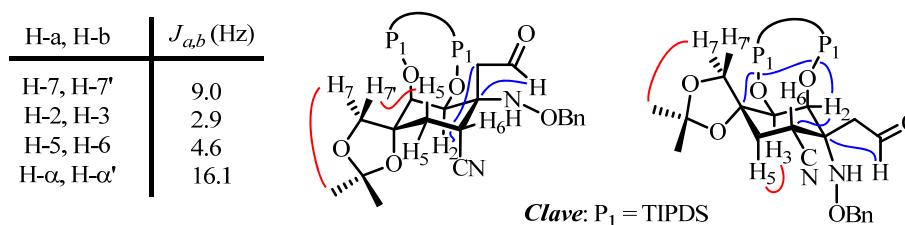


Figura 1.30. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del aminoaldehído **34**.

El anillo de ciclohexano del aminoaldehído **34** presenta, en disolución, un equilibrio conformacional pudiéndose observar las señales asignables tanto a la conformación del anillo de ciclohexano tipo silla $^1\text{C}_4$ como a la silla tipo $^4\text{C}_1$, como se muestra en la Figura 1.30.

En el espectro de HMBC, se apreciaba una correlación a tres enlaces entre el protón H-2 y el carbono C- $\alpha_{\text{C-1}}$. Esta señal, asumiendo un ángulo diedro de 180° entre ambos núcleos, implica una orientación *axial* de H-2. Por otro lado, los dos

⁴⁷ Las señales que aparecen en el espectro de ^{13}C -RMN a 109.8 y 74.1 ppm aparecen muy ensanchadas.

protones unidos a la posición C-5, cuyas señales aparecen a idéntico desplazamiento, se muestran como un doblete con una constante de acoplamiento de $J_{gauche} = 4.9$ Hz. Esta multiplicidad de las señales de los protones H-5 indica una orientación *gauche* de ambos con respecto al protón H-6, lo cual implica una orientación *ecuatorial* de este último. Estos datos están de acuerdo con una conformación para el anillo de ciclohexano tipo silla 1C_4 .

Por otra parte, las correlaciones HMBC a tres enlaces existentes entre el protón H-2 y los carbonos C-3 y C-6, que sugieren un ángulo diedro de 180° entre dicho protón y los carbonos mencionados, implican una orientación *ecuatorial* de H-2. Además, se puede observar la existencia de un pequeño NOE entre el protón H-3 y uno de los protones H-5 que indica una disposición *1,3-diaxial* de ambos por la cara β del anillo de ciclohexano. Estas correlaciones observadas en los espectros bidimensionales apoyan una conformación para el anillo de ciclohexano tipo silla 4C_1 .

Por todo ello, se puede concluir que el aminoaldehído **34** presenta, en disolución, un equilibrio conformacional con las dos conformaciones extremas para el anillo de ciclohexano tipo silla 1C_4 y 4C_1 .

En el espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN, se observa un ensanchamiento de las señales asignadas a los protones H-3 y el protón H- α_{C-1} . Además, también se observa un fuerte ensanchamiento de la señal asignada al protón H-6, llegando en algunos casos a no ser visible. En el espectro de ${}^{13}\text{C}$ -RMN, se observa un ensanchamiento de las señales asignadas a los carbonos C-3 y el carbono cuaternario del grupo isopropilideno. Por otro lado, en el espectro de HSQC y en el espectro COSY no se observan correlaciones relevantes.

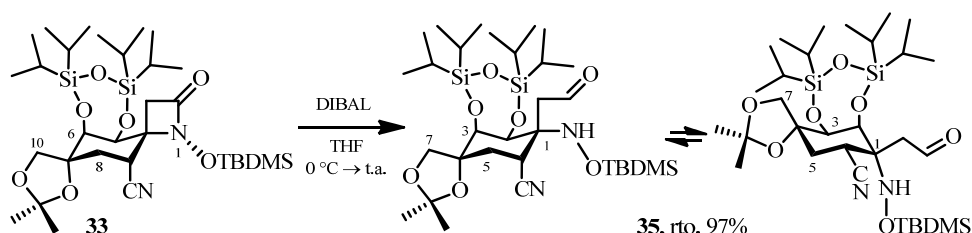
Es posible que la apertura del ciclo de cuatro miembros que forma la β -lactama sea la responsable de la pérdida de la rigidez conformacional del anillo de ciclohexano del aminoaldehído **34**. A pesar de la presencia del grupo protector

TIPDS, que aporta cierta rigidez conformacional, el carbono tetrasustituido junto con el espirociclo de cinco miembros en las posiciones 1,4 del anillo ciclohexánico producen en el anillo de seis miembros una movilidad conformacional, la cual sea responsable del ensanchamiento de algunas de las señales ^1H - y ^{13}C -RMN y de la pérdida de las señales en los espectros bidimensionales de HSQC y COSY.

De este modo, se ha conseguido, con buenos rendimientos, la reducción quimioselectiva del anillo de β -lactama generando un aminoaldehído, el cual será el precursor del ortoéster presente tanto en la *rac*-TTX como en la *rac*-11-norTTX.

1.3.2.2. Preparación del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**

El procedimiento experimental para la reducción de la *N*-sililoxi- β -lactama **33** por tratamiento con DIBAL, a temperatura ambiente, durante una hora en THF condujo a la formación del *N*-sililoxiaminoaldehído **35** con un 97% de rendimiento tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.23).



Esquema 1.23. Condiciones de reacción para la preparación del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**.

La asignación estructural del *N*-sililoxiaminoaldehído **35** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.31).

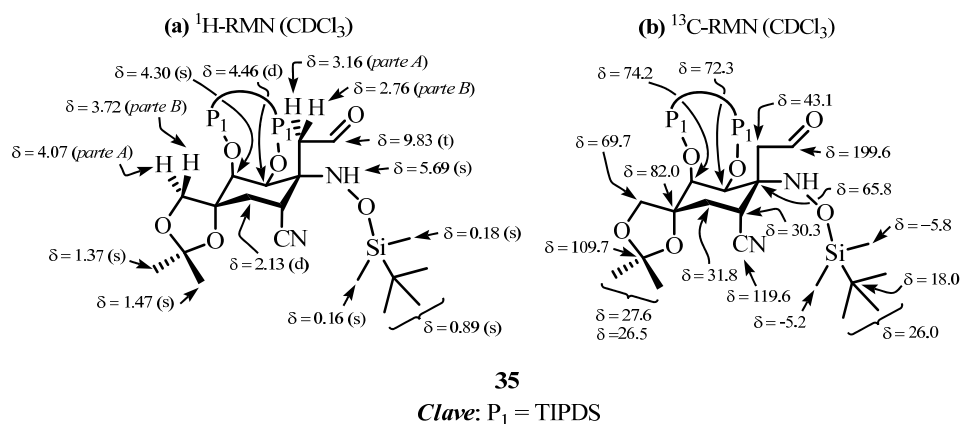


Figura 1.31. Selección de datos espectroscópicos del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales del grupo aminoaldehído generado, apareciendo a 9.83 ppm un triplete ($J = 1.4$ Hz) que se asignó al protón del grupo aldehído $\text{H-}\beta_{\text{C-1}}$. Además, el singlete ensanchado que aparece a 5.69 ppm se asignó al protón del grupo amino, también unido directamente al carbono C-1. Los protones H-2 y H-3, unidos directamente al anillo ciclohexánico, se encuentran localizados a 4.46 y 4.30 ppm, apareciendo como un doblete ($J = 3.0$ Hz) y como un singlete ensanchado, respectivamente. También se observan las señales que constituyen el sistema *AB* formado por los protones unidos al carbono C-7, cuya parte *A* se encuentra a 4.07 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y cuya parte *B* aparece a 3.72 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz). Por otra parte, los dos protones del metileno alquílico $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}}$ y $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}'}$ se muestran como un sistema *AB* cuya parte *A* aparece ensanchada a 3.16 ppm y cuya parte *B* se muestra a 2.76 ppm ($J_{AB} = 16.5$ Hz). Los protones unidos a la posición C-5 se muestran como un doblete que integra para dos protones y con una constante de acoplamiento $J = 5.0$ Hz. Los dos singletes que integran para tres protones cada uno y que se

encuentran localizados a 1.47 y 1.37 ppm se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno. Además, a 0.89, 0.18 y 0.16 ppm aparecen los tres singletes característicos, que integran para nueve, tres y tres protones respectivamente, correspondientes al grupo *terc*-butildimetilsililo. Finalmente, cabe destacar que la señal asignable al protón H-6 no fue observable en el espectro de ^1H -RMN. Este hecho puede ser debido a un fuerte ensanchamiento de la señal consecuencia de un posible movimiento conformacional, como ocurre en el caso del aminoaldehído **34**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 199.6 ppm asignada al carbono carbonílico $\text{C-}\beta_{\text{C-1}}$ mientras que la señal del carbono metilénico $\text{C-}\alpha_{\text{C-1}}$ aparece a 43.1 ppm. Además, se observan las señales características de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 82.0 ppm, C-3 a 74.2 ppm, C-2 a 72.3 ppm, C-1 a 65.8 ppm, C-5 a 31.8 ppm, C-6 a 30.3 ppm, junto con la señal asignada al carbono C-7 a 69.7 ppm. La señal que aparece a 119.6 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Además, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 27.6 y 26.5 ppm, mientras que el carbono cuaternario del grupo isopropilideno se localiza a 109.8 ppm. Finalmente, a 26.0, 18.0, -5.2 y -5.8 ppm aparecen las señales características asignables a los carbonos del grupo *terc*-butildimetilsililo.⁴⁸

En el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado, se observaron los picos m/z 657 (M+H^+), 679 (M+Na^+) y 1335 (2M+Na^+) correspondientes al *N*-sililoxiaminoaldehído **35**.

En el espectro de IR, aparece una banda a 3436 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace N-H del grupo amino. Además, aparecen dos bandas a 2242 y

⁴⁸ Las señales que aparecen en el espectro de ^{13}C -RMN a 109.7, 74.2, 69.7 y 31.8 ppm aparecen muy ensanchadas.

1718 cm^{-1} que se asignaron a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$ del aldehído, respectivamente.

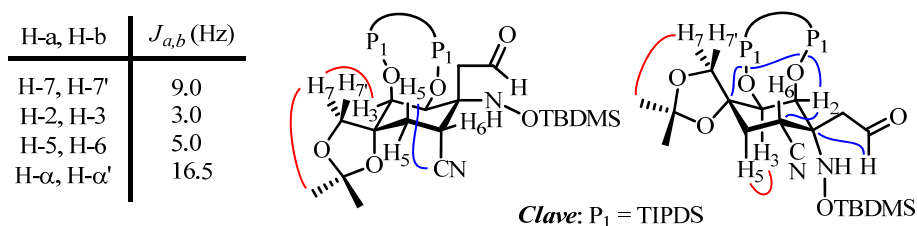


Figura 1.32. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**.

Al igual que el aminoaldehído **34**, el *N*-sililoxiaminoaldehído **35** presenta un equilibrio conformacional en disolución. De las correlaciones observadas en los espectros de HMBC y NOESY, puede deducirse la existencia de las dos conformaciones extremas para la silla de ciclohexano tipo silla $^1\text{C}_4$ y $^4\text{C}_1$ en equilibrio (Figura 1.32).

La existencia de un NOE entre el protón H-3 y H-7 junto con la correlación a tres enlaces entre uno de los protones unidos al carbono C-5 y el carbono del grupo ciano indican la presencia en el equilibrio de la conformación $^1\text{C}_4$. Además, la multiplicidad de la señal asignada a los protones H-5, que aparecen como un doblete, implica la existencia de una constante de acoplamiento $J_{\text{gauche}} = 5.0$ Hz entre ellos y el protón H-6. Esto indica una orientación *ecuatorial* del protón H-6 por la cara α de la molécula.

Por otro lado, de las correlaciones HMBC a tres enlaces existentes entre el protón H-2 y los carbonos C-3 y C-6 junto con el NOE observado entre los protones H-3 y H-5, que indica una disposición *1,3-diaxial* de ambos por la cara β

del anillo de seis miembros, se puede deducir la existencia en el equilibrio de la conformación del anillo ciclohexánico tipo silla 4C_1 .

Por todo ello, se puede concluir que el *N*-sililoxiaminoaldehído **35** presenta, en disolución, un equilibrio conformacional con las dos conformaciones extremas para el anillo de ciclohexano tipo silla 1C_4 y 4C_1 . Este movimiento conformacional puede provocar un fuerte ensanchamiento de algunas de las señales de los espectros de 1H - y ${}^{13}C$ -RMN junto con la pérdida de algunas correlaciones en los espectros de RMN bidimensionales HSQC y COSY, como se explicó para el caso del aminoaldehído **34**.

1.3.2.3. Preparación del aminoalcohol **36**

Desde principios del siglo XX, la reacción de Meerwein-Pondorf-Verley⁴⁹ ha sido utilizada en síntesis orgánica para la reducción, tanto de aldehídos como cetonas a sus correspondientes alcoholes. Sin embargo, a mediados de dicho siglo con el descubrimiento de $LiAlH_4$ ⁵⁰ y $NaBH_4$ ⁵¹ se produjo un cambio en el procedimiento para la reducción de estos grupos funcionales en moléculas orgánicas. En la actualidad, en síntesis orgánica se dispone de una amplia variedad de agentes reductores basados en aluminio, boro y otros metales, además de hidruros metálicos, los cuales ofrecen una alta selectividad en las reacciones de reducción de compuestos carbonílicos.⁵²

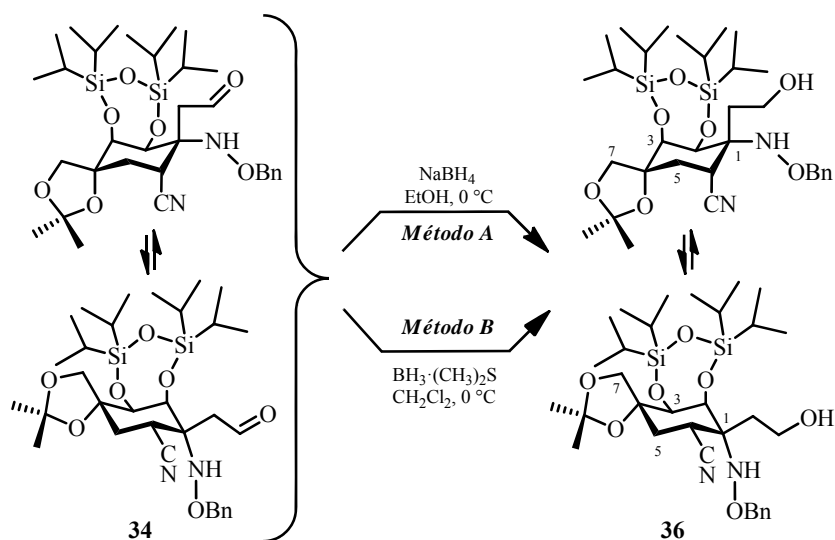
⁴⁹ (a) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537-542 (b) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Liebigs Ann.* **1925**, 444, 221-238. (c) Pondorf, W. Z. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138-143.

⁵⁰ Finholt, A. E.; Bond, A. C. Jr.; Schlesinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1199-1201.

⁵¹ Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Lapp, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 199-204.

⁵² Para una revisión de los métodos de reducción de compuestos carbonílicos existentes en la bibliografía, ver: Cha, J. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 2162-2190.

En este sentido, se estudió la reducción quimioselectiva del carbonilo del aminoaldehído **34** empleando dos fuentes alternativas de hidruro basadas en derivados de boro: borohidruro sódico (NaBH_4 , *Método A*) y complejo borano dimetilsulfuro ($\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$, *Método B*).



Esquema 1.20. Condiciones de reacción empleadas para la preparación del aminoalcohol **36**.

entrada	Condiciones de reacción	Productos, rto ^a	
		Aminoalcohol 36	Aminoaldehído 34
1	<i>Método A</i>	cuant.	---
2	<i>Método B</i>	46%	45%

^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 1.3. Rendimiento de la reacción de reducción del aminoaldehído **34**.

El procedimiento experimental del *Método A* para la preparación de la aminoalcohol **36** consistió en la adición a 0 °C NaBH_4 en MeOH. Tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica se obtuvo el aminoalcohol **36** con un rendimiento cuantitativo (*entrada 1* Tabla 1.3).

Cuando a una disolución del aminoaldehído **34**, en CH_2Cl_2 , se añadió, a 0 °C, $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (*Método B*) se obtuvo tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica el aminoalcohol **36** con un rendimiento del 46% y se recuperó un 45% del aminoaldehído **34** de partida.

Debido al mayor rendimiento obtenido mediante el *Método A*, será éste el procedimiento elegido en nuestro grupo para la preparación del aminoalcohol **36**.

La asignación estructural del aminoalcohol **36** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.33).

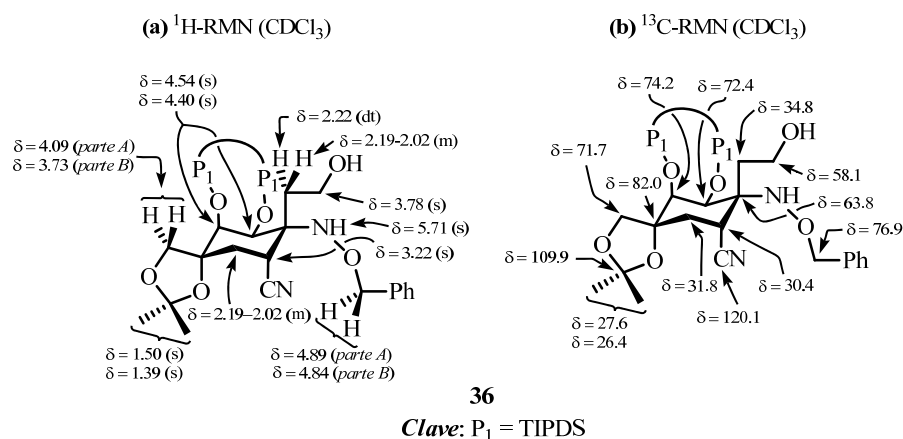


Figura 1.33. Selección de datos espectroscópicos del aminoalcohol **36**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó un singlete ensanchado localizado a 3.78 ppm, que integra para dos protones y que se asignó a los dos protones $\text{H}_{\beta\text{C-1}}$. Centrado a 5.71 ppm aparece un singlete ensanchado que se asignó al protón del grupo amino. Además, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.89 ppm ($J_{AB} =$

11.6 Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.84 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Las señales que aparecen como un singlete y un singlete ensanchado localizadas a 4.54 y 4.40 ppm se asignaron a los protones H-2 y H-3. Centradas a 4.09 y 3.73 ppm se muestran las señales asignadas al sistema *AB* ($J_{AB} = 9.0$ Hz) formado por los protones H-7 y H-7'. Por otro lado, el protón H-6 se muestra como un singlete muy ensanchado localizado a 3.22 ppm. La señal que aparece a 2.22 ppm como un doble triplete con dos constantes de acoplamiento ($J = 15.5, 5.3$ Hz) se asignó al protón H- α_{C-1} . El multiplete que aparece localizado a 2.19-2.02 ppm, que integra para tres protones, se asignó al protón H- α_{C-1}' y a los dos protones unidos a la posición C-5. Por último, centrados a 1.50 y 1.39 ppm se muestran dos singletes que integran para tres protones cada uno y que se asignaron a los dos metilos del grupo isopropilideno. En el espectro de ^1H -RMN, no aparece ninguna señal que se pueda asignar al protón del hidroxilo primario generado.

En el espectro de ^{13}C -RMN, aparece una señal a 58.1 ppm asignada al carbono del metileno C- β_{C-1} mientras que la señal del carbono metilénico C- α_{C-1} aparece a 34.8 ppm. Por otro lado, se observan todas las señales de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 82.0 ppm, C-3 a 74.2 ppm, C-2 a 72.4 ppm, C-1 a 63.8 ppm, C-6 a 30.4 ppm, C-5 a 31.8 ppm, junto con la señal asignada al carbono C-7 a 71.7 ppm. La señal que aparece a 120.1 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 27.6 y 26.4 ppm, mientras que el carbono cuaternario se muestra a 109.9 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 657 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al aminoalcohol **36**.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda ancha a 3459 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace N-H del grupo amino y a la del enlace

O-H del hidroxilo primario. Además, aparece una banda a 2242 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del aminoalcohol **36**.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexano del aminoalcohol **36** no pudo ser determinada por el análisis de los espectros realizados mediante las técnicas habituales de RMN.

La falta de las usuales correlaciones para este tipo de compuestos en los espectros HSQC, HMBC y COSY junto con la ausencia de NOEs significativos hizo pensar en un posible equilibrio conformacional entre las conformaciones extremas para la silla de ciclohexano y sus posibles conformaciones intermedias (Figura 1.34).

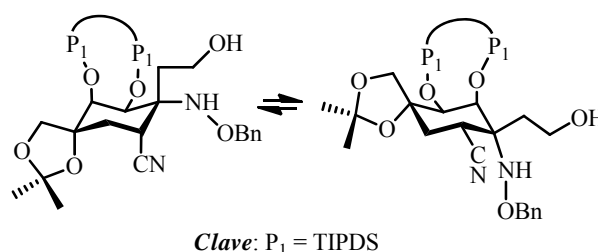


Figura 1.34. Conformaciones extremas del posible equilibrio conformacional presentado por el aminoalcohol **36**.

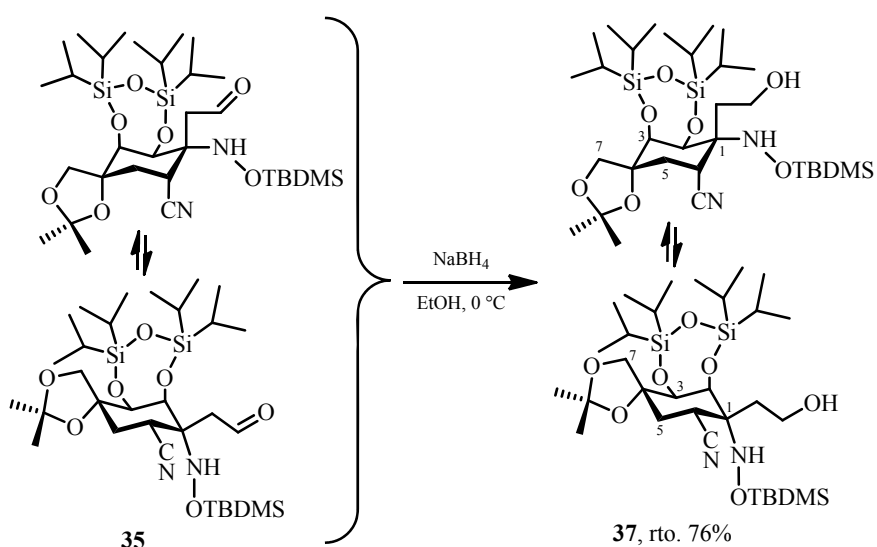
El ensanchamiento observado en el espectro de ^1H -RMN de todas las señales asignadas a los protones del anillo de ciclohexano junto con el ensanchamiento de las señales asignadas a los carbonos C-2, C-3, C-4, C-5 y C-6, además de las señales asignadas al carbono cuaternario del grupo isopropilideno y al del grupo ciano en el espectro de ^{13}C -RMN, está de acuerdo con el posible equilibrio conformacional propuesto.

En el apartado 1.3.2.1. del presente capítulo, ya se discutió acerca de la posible relación entre la existencia de un espirociclo de cinco miembros y un carbono tetrasustituido en el anillo de ciclohexano en disposición 1,4 y el

equilibrio conformacional que presenta el aminoalcohol **36**. Este equilibrio puede ser el responsable tanto del ensanchamiento de las señales de los espectros de ^1H -y ^{13}C -RMN, como de la ausencia de señales significativas en los espectros bidimensionales de RMN.

1.3.2.4. Preparación del *N*-sililoxiaminoalcohol **37**

Como ya mencionamos en el apartado anterior, el método elegido para la reducción del grupo carbonilo de los aminoaldehídos generados consistió en el empleo de NaBH_4 como agente reductor.



Esquema 1.21. Condiciones de preparación del *N*-sililoxiaminoalcohol **37**.

El procedimiento experimental para la preparación del *N*-sililoxiaminoalcohol **37** consistió en la adición, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, de NaBH_4 a una disolución del *N*-sililoxiaminoaldehído **35** en EtOH . Después de mantener la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. y tras posterior aislamiento y purificación

cromatográfica se obtuvo el *N*-sililoxiaminoalcohol **37** con un 76% de rendimiento (Esquema 1.21).

La asignación estructural del *N*-sililoxiaminoalcohol **37** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.35).

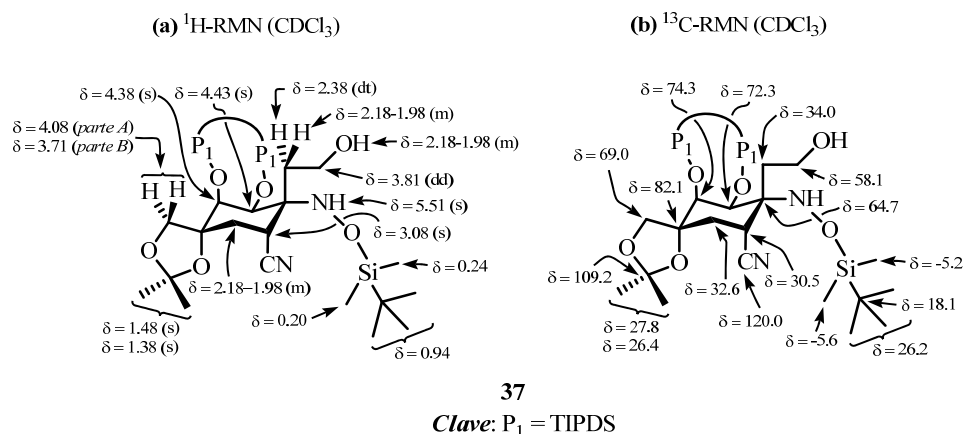


Figura 1.35. Selección de datos espectroscópicos del *N*-sililoxiaminoalcohol **37**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó un doble doblete centrado a 3.81 ppm que integra para dos protones con dos constantes de acoplamiento ($J = 10.5, 5.0$ Hz) y que fue asignado a los dos protones $\text{H-}\beta_{\text{C-1}}$. Localizado a 5.51 ppm aparece un singlete muy ensanchado que se asignó al protón grupo NH. Las señales que aparecen como un singlete muy ensanchado y un singlete localizadas a 4.43 y 4.38 ppm se asignaron a los protones H-2 y H-3, respectivamente. El sistema AB, cuya parte A aparece a 4.08 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y cuya parte B se muestra a 3.71 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz), se asignó a los dos protones unidos directamente al carbono C-7. Por otro lado, el protón H-6 se muestra como un singlete ensanchado localizado a 3.08 ppm. La señal que aparece a 2.22 ppm como un doble triplete con dos constantes de acoplamiento ($J = 15.5, 5.3$ Hz) se asignó al protón $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}}$. El multiplete que aparece en el intervalo de 2.18 a 1.98

ppm, que integra para cuatro protones, se asignó al protón H- α_{C-1}' , a los dos protones unidos a la posición C-5 y al protón del hidroxilo primario generado. Centrados a 1.48 y 1.38 ppm se muestran dos singletes que integran para tres protones cada uno y que se asignaron a los dos metilos del grupo isopropilideno. Finalmente, a 0.94, 0.24 y 0.20 ppm aparecen los tres singletes característicos correspondientes al grupo *terc*-butildimetilsililo.

En el espectro de ^{13}C -RMN, aparece una señal a 58.1 ppm asignada al carbono del metileno C- β_{C-1} mientras que la señal del carbono metilénico C- α_{C-1} aparece a 34.0 ppm. Por otro parte, se observan todas las señales de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 82.1 ppm, C-3 a 74.3 ppm, C-2 a 72.3 ppm, C-1 a 64.7 ppm, C-6 a 30.5 ppm, C-5 a 32.6 ppm, junto con la señal asignada al carbono C-7 a 69.0 ppm. La señal que aparece a 120.0 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Además, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 27.8 y 26.4 ppm, mientras que el carbono cuaternario se muestra a 109.2 ppm. Por último, a 26.2, 18.1, -5.2 y -5.6 ppm aparecen las señales características asignables a los carbonos del grupo *terc*-butildimetilsililo.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 658 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 681 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 1339 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al *N*-sililoxiaminoalcohol **37**.

En el espectro de IR, se observa una banda ancha a 3468 cm⁻¹ que se asignó a la tensión del enlace N-H del grupo amino y a la del enlace O-H del hidroxilo primario. Además, aparece una banda a 2242 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C \equiv N del *N*-sililoxiaminoalcohol **37**.

Al igual que en el caso del aminoalcohol **36**, la conformación del anillo de ciclohexano del *N*-sililoxiaminoalcohol **37** no pudo ser determinada por el análisis de los espectros realizados mediante las técnicas habituales de RMN. La falta de las usuales correlaciones para este tipo de compuestos en los espectros HSQC,

HMBC y COSY nos hizo pensar que el *N*-sililoxiaminoalcohol **37** presenta un probable equilibrio conformacional entre todas las posibles conformaciones para la silla de ciclohexano (Figura 1.36).

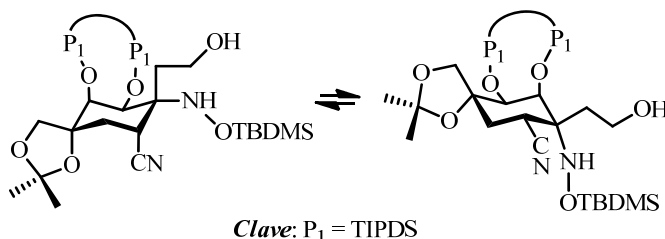


Figura 1.36. Conformaciones extremas del posible equilibrio conformacional presentado por el *N*-sililoxiaminoalcohol **37**.

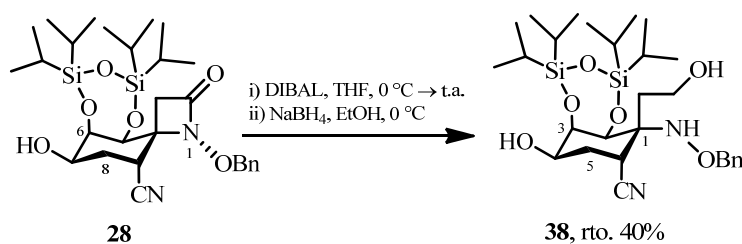
Además, el pronunciado ensanchamiento observado en el espectro de ¹H-RMN de algunas de las señales asignadas a los protones del anillo de ciclohexano, como las asignadas a los protones H-2 y H-6 junto con el ensanchamiento de las señales asignadas a los carbonos C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 y C-7, además de la señal asignada al carbono cuaternario del grupo isopropilideno está de acuerdo con el posible equilibrio conformacional propuesto. De igual modo que en aminoalcohol **36**, el equilibrio conformacional propuesto puede ser el responsable del ensanchamiento de estas señales y estar motivado por el tipo de sustitución del anillo de ciclohexano.

1.3.2.5. Preparación del aminodiol **38**

En nuestra experiencia, las reducciones de compuestos carbonílicos o carboxílicos con grupos amino o hidroxilo libres en su estructura, utilizando reactivos basados en aluminio como fuentes de hidruro, suelen presentar serios problemas en cuanto al rendimiento del producto deseado. La adición de un exceso de agente reductor puede ser responsable de estos pobres rendimientos al

formarse los correspondientes *N,O*-aluminatos, los cuales son parcialmente solubles en agua y emulsiones que dificultan la extracción del compuesto deseado. Por otra parte, en algunas ocasiones la formación de crudos de reacción de aspecto gomoso, debido al reactivo basado en aluminio utilizado como agente reductor, dificultan la purificación de los productos de reacción. Por todo ello, nos planteamos reducir la β -lactama del compuesto **28** hasta el alcohol correspondiente sin aislar el aldehído intermedio, mediante el tratamiento con DIBAL y posterior tratamiento con NaBH_4 .⁵³

La reducción quimioselectiva de la hidroxi- β -lactama **28**, por su tratamiento con DIBAL en THF seguido de un segunda etapa en la cual se trató con NaBH_4 en EtOH, condujo a la formación del aminodiol **38** con un rendimiento del 40% tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.22).



Esquema 1.22. Preparación del aminodiol **38**.

La asignación estructural del aminodiol **38** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.37).

⁵³ Cuando se utilizó LiAlH_4 como fuente de hidruro para la reducción de la β -lactama, se detectaron productos muy polares de estructura desconocida.

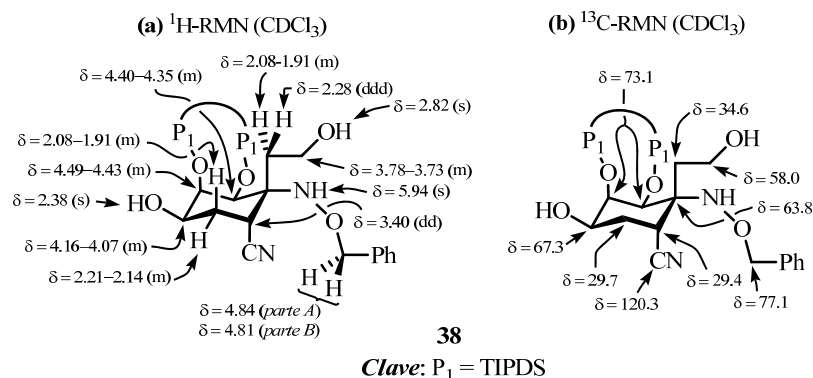


Figura 1.37. Selección de datos espectroscópicos del aminodiol **38**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó un multiplete localizado a 3.78-3.73 ppm, que integra para dos protones y que se asignó a los protones $\text{H-}\beta_{\text{C-1}}$. Por otro lado, también se observa la aparición de tres señales: (a) un singlete centrado a 2.82 ppm que se asignó al protón del hidroxilo primario generado; (b) un doblete de dobletes situado a 2.28 ppm, con tres constantes de acoplamiento ($J_{\text{gem}} = 15.4$ Hz y $J_{\text{gauche}} = 5.5$ y 4.7 Hz) que se asignó al protón $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}}$ y (c) un multiplete localizado en el intervalo 2.08-1.91 ppm que integra para dos protones, que se asignó al protón $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}}'$ y al protón $\text{H-5}'$. El protón H-5 aparece como un multiplete situado en el intervalo 2.21-2.14 ppm. Por otra parte, el protón del grupo NH se muestra como un singlete ensanchado a 5.94 ppm. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.84 ppm ($J_{\text{AB}} = 11.6$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.81 ppm ($J_{\text{AB}} = 11.6$ Hz), se asignó a los protones bencílicos. Las señales asignadas a los protones H-3 , H-2 y H-4 se muestran como tres multipletes localizados a 4.49-4.43, 4.40-4.35 y 4.16-4.07 ppm. Además, el doblete que aparece a 3.40 ppm y que muestra dos constantes de acoplamiento ($J_{\text{gauche}} = 5.8$ y 3.8 Hz) se asignó al protón H-6 . Finalmente, el singlete situado a 2.38 ppm se asignó al protón del hidroxilo situado sobre el carbono C-4 .

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 58.0 ppm asignada al carbono $\text{C-}\beta_{\text{C-1}}$, mientras que la señal del carbono metilénico $\text{C-}\alpha_{\text{C-1}}$ aparece a 34.6 ppm. Por otro parte, se observan todas las señales de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-2 y C-3 a 73.1 ppm como un singlete, C-4 a 67.3 ppm, C-1 a 63.8 ppm, C-5 a 29.7 ppm, C-6 a 29.4 ppm. Finalmente, la señal que aparece a 120.3 ppm se asignó al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado, se observaron los picos m/z 565 ($\text{M}+\text{H}^+$) y 587 ($\text{M}+\text{Na}^+$) correspondientes al aminodiol **38**.

En el espectro de IR, se observa una banda ancha a 3436 cm^{-1} que se asignó a la tensión del enlace N-H del grupo amino y a la del enlace O-H de los dos hidroxilos presentes en la molécula. Además, aparece una banda a 2236 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del aminodiol **38**.

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano del aminodiol **38** se determinó mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento, experimentos NOE y correlaciones HMBC, como se muestra en la Figura 1.38.

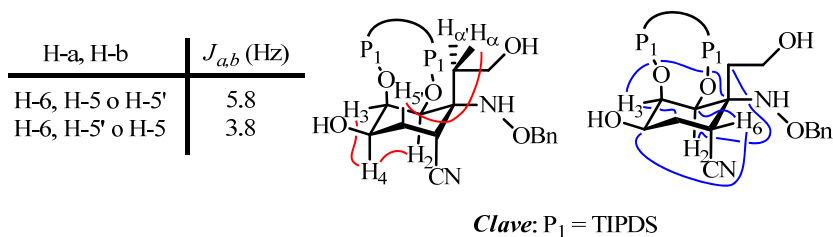


Figura 1.38. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) del aminodiol **38**.

Las constantes de acoplamiento que presenta el protón H-6 con los protones H-5 ($J_{gauche} = 5.8$ o 3.8 Hz) y H-5' ($J_{gauche} = 3.8$ o 5.8 Hz), implican una disposición *ecuatorial* del protón H-6 y por tanto una conformación del anillo de

ciclohexano tipo silla 1C_4 . Además, se observa una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-6 y los carbonos C-2 y C-4 que sugieren un ángulo diedro de 180° entre ellos, como se muestra en la Figura 1.38.

Por otro lado, en el espectro de HMBC del aminodiol **38**, se pueden observar correlaciones a tres enlaces características de la conformación 1C_4 del anillo de ciclohexano, como son las observadas entre el protón H-3 (*ecuatorial*) y el carbono C-5 y entre el protón H-2 (*axial*) y el carbono C- α_{C-1} , que sugieren un ángulo diedro de 180° entre los núcleos implicados.

Además, los NOEs observados entre los protones H-2 (*axial*) y H-4 (*axial*) de una parte y entre los protones H-5' (*axial*) y H- α_{C-1} de otra, están de acuerdo con la conformación 1C_4 propuesta para el anillo de ciclohexano del aminodiol **38** (Figura 1.38).

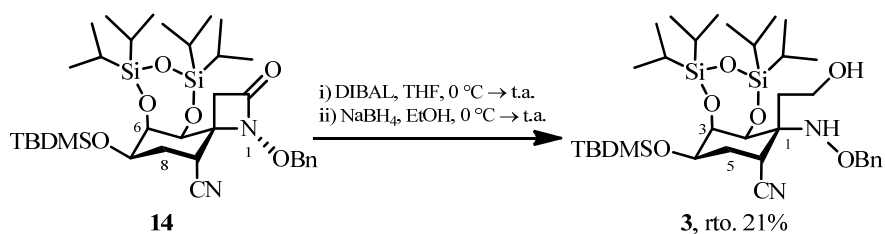
Por todo ello, se puede concluir que el anillo de ciclohexano del aminodiol **38** presenta una preferencia conformacional en disolución, siendo su conformación mayoritaria una silla de tipo 1C_4 .

Cabe destacar que el tipo de sustitución que presentan las estructuras **III** y **IV**⁵⁴ en la posición C-4 puede resultar un factor determinante para el equilibrio conformacional de las estructuras sintetizadas. Como ya se mostró en apartados anteriores, la presencia de un espirociclo de cinco miembros en la posición C-4 aporta al anillo ciclohexánico una tensión tal que hace que este tipo de compuestos presenten, en disolución, movimiento conformacional. Por el contrario, cuando la sustitución de la posición C-4 no implica ciclos, como en el caso del aminodiol **38** esa tensión se reduce y la molécula adopta su conformación más estable.

⁵⁴ Ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Memoria.

1.3.2.6. Preparación del cianoaminoalcohol **3**

La reducción quimioselectiva de la sililéter- β -lactama **14**, por su tratamiento con DIBAL en THF seguido de una segunda etapa en la cual se trató con NaBH_4 en EtOH, condujo a la formación del cianoaminoalcohol **3** con un rendimiento del 21% tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.23).



Esquema 1.23. Preparación del cianoaminoalcohol **3**.

La asignación estructural del cianoaminoalcohol **3** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.39).

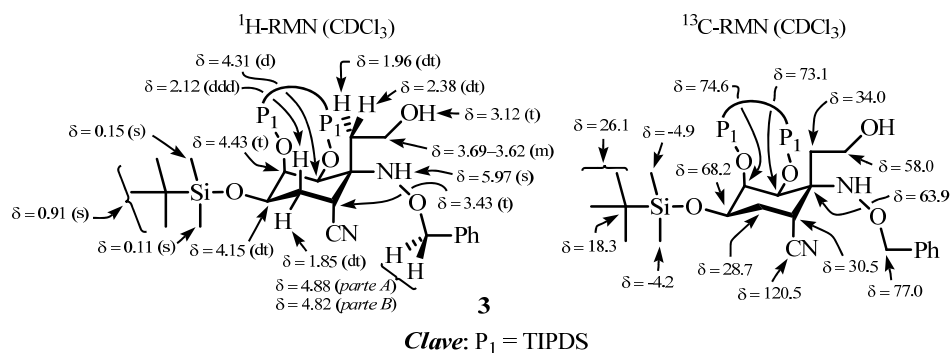


Figura 1.39. Selección de datos espectroscópicos del cianoaminoalcohol **3**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un multiplete localizado a 3.69-3.62 ppm, que integra para dos protones y que se asignó a los

protones del metileno H- β_{C-1} . Además, centrados a 2.38 y 1.96 ppm aparecen dos dobles tripletes asignados a los protones H- α_{C-1} y H- α_{C-1}' , con constantes de acoplamiento $J = 16.0$ y 4.3 Hz y $J = 16.0$ y 7.0 Hz, respectivamente. Por otra parte, también aparece un triplete localizado a 3.12 ppm que integra para un protón ($J = 5.6$ Hz) y que se asignó al protón hidroxilo primario. Además, también se observan las señales propias de las estructuras ciclohexánicas tipo **III**. Así, el protón del grupo NH se muestra como un singlete a 5.97 ppm. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.88 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.82 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz), se asignó a los protones bencílicos. Las señales asignadas a los protones H-3 y H-2 se muestran como un triplete ($J = 3.4$ Hz) y como un doblete ($J = 3.4$ Hz) localizados a 4.43 y 4.31 ppm, respectivamente. Por otro lado, el protón H-4 se muestra como un doble triplete centrado a 4.15 ppm con dos constantes de acoplamiento, $J = 11.9$ y 3.4 Hz. El triplete centrado a 3.43 ppm ($J = 3.4$ Hz), que integra para un protón se asignó al protón H-6. El doble doblete de dobletes situado a 2.12 ppm ($J = 13.8$, 11.9 y 3.4 Hz) se asignó al protón H-5, mientras que el protón H-5' se muestra como un doble triplete localizado a 1.85 ppm ($J = 13.8$ y 3.4 Hz). Finalmente, centrados a 0.91, 0.15 y 0.11 aparecen los singletes típicos asignables a los protones del grupo *terc*-butildimetilsililo.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observa una señal asignada al carbono C- β_{C-1} situada a 58.0 ppm, mientras que la señal asignada al carbono C- α_{C-1} se muestra a 34.0 ppm. Por otra parte, se observan todas las señales de los carbonos asignables a un anillo ciclohexánico, apareciendo C-3 a 74.6 ppm, C-2 a 73.1 ppm, C-4 a 68.2 ppm, C-1 a 63.9 ppm, C-6 a 30.5 ppm y C-5 a 28.7 ppm. La señal que aparece a 120.5 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, a 26.1, 18.3, -4.2 y -4.9 ppm aparecen las señales características asignables a los carbonos del grupo *terc*-butildimetilsililo.

El espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) presenta los picos m/z 679 ($M+H$) $^+$ y 701 ($M+Na$) $^+$ concordantes con la estructura propuesta.

La conformación del anillo de ciclohexano del cianoaminoalcohol **3** fue determinada mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y por los experimentos bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC, COSY y NOESY) realizados (Figura 1.40).

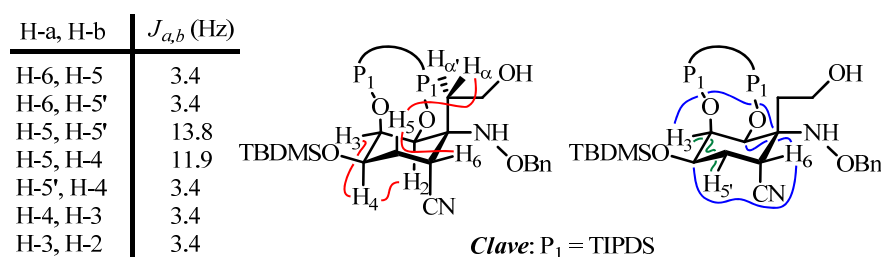
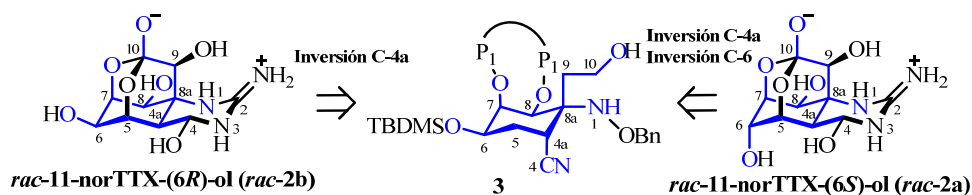


Figura 1.40. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo), correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativos del cianoaminoalcohol **3**.

Las constante de acoplamiento tipo *gauche* que presenta el protón H-6 con los protones H-5 ($J_{gauche} = 3.4$ Hz) y H-5' ($J_{gauche} = 3.4$ Hz) evidencian una orientación *ecuatorial* del protón H-6. Por otra parte, la existencia de una correlación COSY entre los protones H-3 y H-5' (de la cual no se observa la correspondiente constante de acoplamiento en el espectro de 1H -RMN) sugieren una orientación *ecuatorial* de ambos protones y por tanto, una conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano tipo silla 1C_4 . Además, las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas (con ángulos diedros cercanos a 180°) entre el protón H-3 (4.43 ppm) y el carbono C-1 (63.9 ppm) por un lado, y entre el protón H-6 (3.43 ppm) y los carbonos C-2 (73.1 ppm) y C-4 (68.2 ppm) por otro, corroboran la orientación *ecuatorial* propuesta para ambos protones. Asimismo, la existencia de sendos NOEs entre los protones H-2 (4.31 ppm) y H-4

(4.15 ppm) (que implica una disposición *1,3-diaxial* entre ambos por la cara β de la molécula), y entre los protones H-5 y H- α_{C-1} (que indica una orientación *axial* de H-5 por la cara α de la molécula) corroboran la conformación propuesta para el anillo de ciclohexano del cianoaminoalcohol **3**.

Por todo ello, se puede concluir que el anillo de ciclohexano del compuesto **3** presenta una preferencia conformacional en disolución, siendo su conformación mayoritaria una silla tipo 1C_4 .



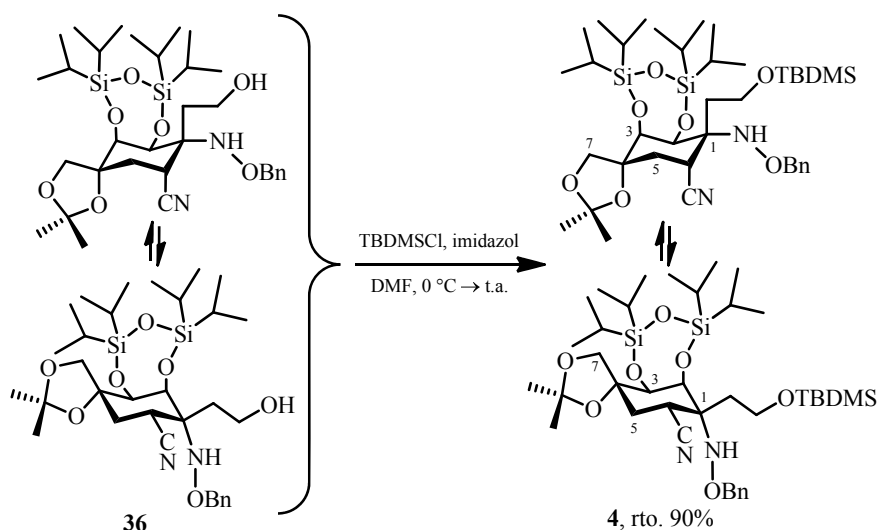
Esquema 1.24. Relación estructural entre la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**), la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (***rac*-2a**) y el cianoaminoalcohol **3** (en color azul se resalta el *core* de TTX).

Con la síntesis de cianoaminoalcohol **3** se ha conseguido uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral. Este compuesto presenta nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos del esqueleto de *rac*-11-norTTX (Esquema 1.24). También contiene las posiciones oxigenadas C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, posee la posición oxigenada C-6 junto con el carbono C-4 convenientemente funcionalizado como un ciano (elegido como sintón del grupo hemiaminal), necesarios para la preparación tanto de la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (***rac*-2a**) como de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**).⁵⁵

⁵⁵ (a) Como ejemplo de inversión de la configuración de un hidroxilo secundario en ciclohexanos mediante la reacción de Mitsunobu, ver: Charette, A. B.; Janes, M. K.; Boezio, A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2178-2180. (b) Aprovechando la acidez del protón en α al grupo ciano del cianoaminoalcohol **3**, la epimerización de su centro estereogénico

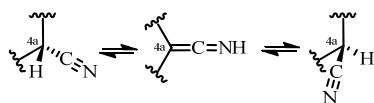
1.3.2.7. Preparación del aminosililéter 4

La sililación quimioselectiva del hidroxilo primario del aminoalcohol **36** por su tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en DMF⁵⁶ durante 17 horas, dio lugar al correspondiente aminosililéter **4** con un 90% de rendimiento tras su aislamiento y posterior purificación por cromatografía en columna (Esquema 1.25).



Esquema 1.25. Condiciones de reacción para la preparación del aminosililéter **4**.

C-6 (futuro carbono C-4a de la TTX), vía cetanimina, permitirá acceder al correspondiente *epi-4* que incorpora el carbono C-4 de TTX con la estereoquímica propia de ésta.



⁵⁶ Greene, T. W.; Wust, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211.

La asignación estructural se realizó en función de sus datos espectroscópicos, entre las que se encuentran las de RMN pertenecientes al grupo *terc*-butildimetilsilil (TBDMS-) (Figura 1.41).

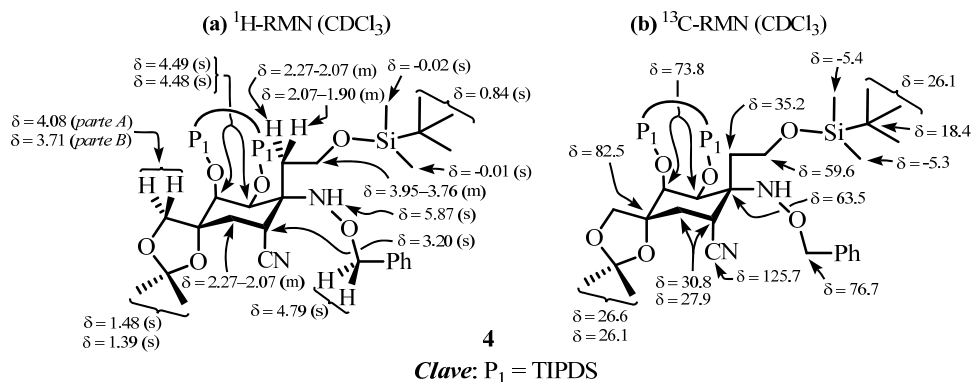


Figura 1.41. Selección de datos espectroscópicos del aminosililéter **4**.

En el espectro de ^1H -RMN, el singlete situado a 0.84 ppm que integra para nueve protones y los singletes localizados a -0.01 y -0.02 ppm que integran para tres protones cada uno se asignaron al *terc*-butilo y a los dos metilos, respectivamente, del grupo *terc*-butildimetilsililoxi generado. El singlete ensanchado que aparece a 5.87 ppm se asignó al protón del grupo amino. Por otro lado, el singlete centrado a 4.79 ppm que integra para dos protones se asignó a los protones bencílicos. Los singletes ensanchados centrados 4.49 y 4.48 ppm fueron asignados a los protones H-2 y H-3, no siendo posible distinguir a qué protón corresponde cada señal. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.08 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y cuya parte B se encuentra a 3.71 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) se asignó a los dos protones unidos directamente al carbono C-7. El multiplete localizado en el intervalo 3.95-3.76 ppm que integra para dos protones se asignó a los dos protones H- β_{C-1} . Por otra parte, centrado a 3.20 ppm se observa un singlete muy ensanchado que se asignó al protón H-6. En el intervalo situado entre 2.27 y 2.07

ppm aparece un multiplete que integra para tres protones y que se asignó a los dos protones unidos al carbono C-5, además del protón H- α_{C-1} . El multiplete localizado a 2.07-1.90 ppm se asignó al protón H- α_{C-1}' . Por último, los singletes que integran para tres protones cada uno localizados a 1.48 y 1.39 ppm se asignaron a los dos metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, aparecen cuatro señales a 26.1, 18.4, -5.3 y -5.4 ppm características de los carbonos pertenecientes al grupo *terc*-butildimetilsililo. Además, a 59.6 ppm aparece la señal asignada al carbono del metileno C- β_{C-1} mientras que la señal del carbono metilénico C- α_{C-1} aparece a 35.2 ppm. Por otro parte, se observan las señales de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 82.5 ppm, C-2 y C-3 a 73.8 ppm y C-1 a 63.5 ppm. Además, las señales que aparecen a 30.8 y 27.9 ppm se asignaron a los carbonos C-5 y C-6, no siendo posible distinguir a qué carbono corresponde cada señal. El singlete que aparece a 125.7 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 26.6 y 26.1 ppm. En el espectro, no se observó ninguna señal adicional que se pueda asignar tanto al carbono C-7 como al carbono cuaternario del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 749 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 771 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al aminosililéter **4**.

Al igual que en los casos de los compuestos que presentan en su estructura un carbono tetrasustituido junto con un espirociclo de cinco miembros en las posiciones 1,4 del anillo ciclohexánico, como es el caso del aminoalcohol **36** y el *N*-sililoxiaminoalcohol **37**, la conformación del anillo de ciclohexano del aminosililéter **4** no pudo ser determinada por el análisis de los espectros realizados mediante las técnicas habituales de RMN. La falta de las usuales correlaciones para este tipo de compuestos en los espectros HSQC, HMBC,

COSY y NOESY nos hizo pensar que probablemente el aminosililéter **4** presenta un equilibrio conformacional entre todas las posibles conformaciones para la silla de ciclohexano (Figura 1.42).

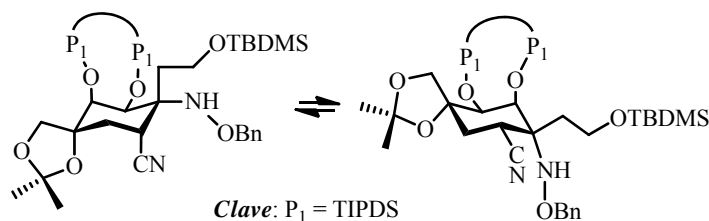
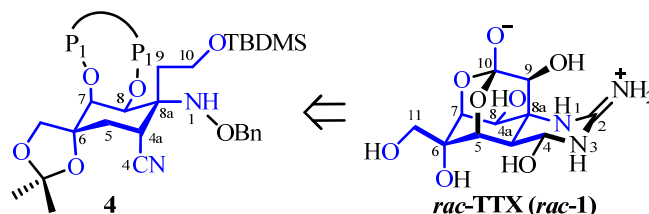


Figura 1.42. Conformaciones extremas del posible equilibrio conformacional presentado por el aminosililéter **4**.

Además, el pronunciado ensanchamiento observado en el espectro de ¹H-RMN de todas las señales asignadas a los protones del anillo de ciclohexano y de los protones H- α_{C-1} y H- β_{C-1} , junto con el ensanchamiento de las señales asignadas a los carbonos C-1, C-2, C-3, C-5, C-6, CN y C- α_{C-1} está de acuerdo con el posible equilibrio conformacional propuesto. Este equilibrio conformacional puede ser el responsable del ensanchamiento de estas señales y estar motivado por el tipo de sustitución del anillo de ciclohexano.

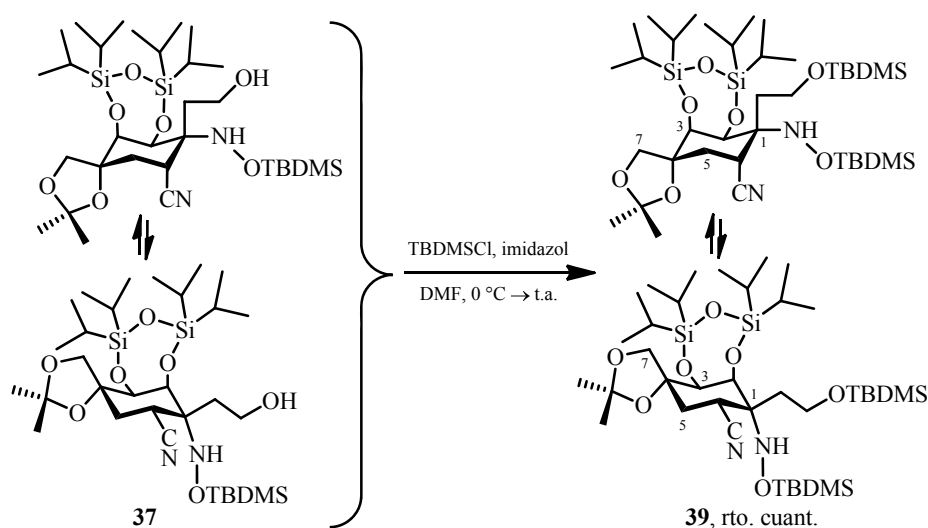


Esquema 1.26. Relación estructural entre *rac*-tetrodotoxina (*rac*-TTX, *rac*-1) y el aminosililéter **4** (en color azul se resalta el *core* de TTX).

Con la síntesis de aminosililéter **4** se ha conseguido uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral. Este compuesto presenta diez de los carbonos del esqueleto de *rac*-TTX (*rac*-**1**) (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) (Esquema 1.26). También contiene las posiciones oxigenadas C-6, C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, posee el carbono C-4 convenientemente funcionalizado como un ciano (elegido como sintón del hemiaminal) con la estereoquímica contraria.⁵⁷

1.3.2.8. Preparación del *N*-sililoxiaminosililéter **39**

Al igual que en el caso del aminoalcohol **36**, la reacción de sililación del hidroxilo primario del *N*-sililoxiaminoalcohol **37**, en las condiciones usuales, condujo de manera selectiva al *N*-sililoxiaminosililéter **39**.



Esquema 1.27. Condiciones para la preparación del *N*-sililoxiaminosililéter **39**.

⁵⁷ Ver: Referencia 55b.

Así, la protección quimioselectiva del hidroxilo primario del *N*-sililoxiaminoalcohol **37** (Esquema 1.27) por su tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol en DMF⁵⁸ durante 17 horas, dio lugar al correspondiente *N*-sililoxiaminosililéter **39** con un rendimiento cuantitativo tras su aislamiento y posterior purificación por cromatografía en columna.

La asignación estructural del *N*-sililoxiaminosililéter **39** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.43).

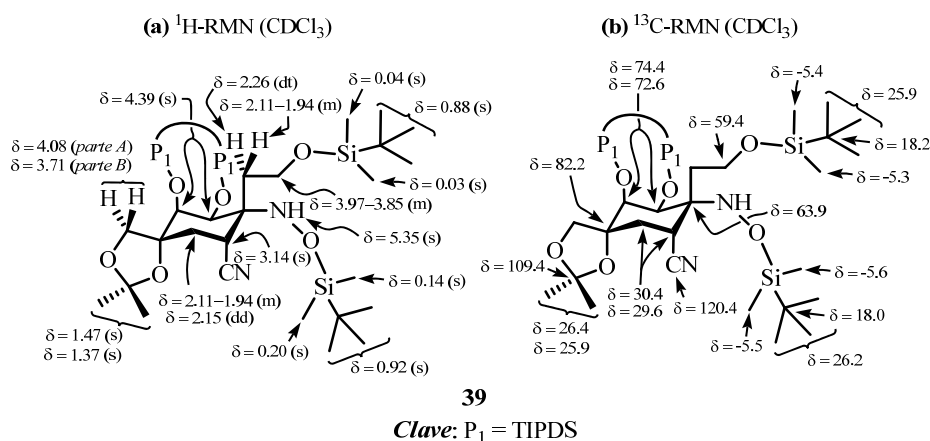


Figura 1.43. Selección de datos espectroscópicos del *N*-sililoxiaminosililéter **39**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observan las señales características de los dos grupos *tert*-butildimetilsililo presentes en el *N*-sililoxiaminosililéter **39**. En concreto, se observan dos singletes que integran para nueve protones cada uno a 0.92 y 0.88 ppm, asignados a los dos grupos *tert*-butilo. Además, localizados a 0.20, 0.14, 0.04 y 0.03 ppm aparecen cuatro singletes que se asignaron a los cuatro metilos unidos directamente al silicio. El singlete ensanchado que aparece a 5.35 ppm fue asignado al protón del grupo amino. Situado a 4.39 ppm se

⁵⁸ Greene, T. W.; Wust, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211.

observa un singlete ensanchado que se asignó a los protones H-2 y H-3. Por otro lado, las señales que aparecen a 4.08 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y 3.71 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) se asignaron a la parte *A* y a la parte *B* del sistema *AB* formado por los protones metilénicos unidos al carbono C-7. En el intervalo 3.97-3.85 ppm aparece un multiplete, que integra para dos protones, que se asignó a los protones metilénicos H- β_{C-1} . Localizado a 3.14 ppm se observa un singlete muy ensanchado que fue asignado al protón H-6. La señal asignada al protón H- α_{C-1} aparece localizada a 2.26 ppm como un doble triplete con dos constantes de acoplamiento, $J = 14.2, 7.0$ Hz. Por otra parte, el doble doblete situado a 2.15 ppm, que muestra dos constantes de acoplamiento ($J = 13.8, 4.4$ Hz) fue asignado al protón H-5, mientras que la señal asignable al protón H-5' junto con la del protón H- α_{C-1}' aparece como un multiplete que integra para dos protones situado en el intervalo 2.11-1.94 ppm. Finalmente, los dos singletes centrados a 1.47 y 1.37 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, aparecen todas las señales asignables a los carbonos de los dos grupos *terc*-butildimetilsililo: a 26.2, 25.9, 18.2 y 18.0 ppm los singletes asignables a los carbonos de los dos grupos *terc*-butilo y a -5.3, -5.4, -5.5, -5.6 ppm las señales asignables a los carbonos metílicos unidos directamente a silicio. Además, a 59.4 ppm aparece la señal asignada al carbono del metileno C- β_{C-1} . Por otro parte, se observan las señales de los carbonos del anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 82.2 ppm y C-1 a 63.9 ppm. Además, las señales ensanchadas que aparecen a 74.4 y 72.6 ppm se asignaron a los carbonos C-3 y C-2 mientras que a 30.4 y 29.6 ppm aparecen los singletes que se asignaron a los carbonos C-5 y C-6, no siendo posible distinguir a qué carbono corresponde cada señal en ninguno de los dos casos. El singlete que aparece a 120.4 ppm se asignó al carbono del grupo CN. Finalmente, las señales asignadas a los dos metilos del isopropilideno aparecen a 26.4 y 25.9 ppm. En el espectro, no se observó ninguna señal adicional que se pueda asignar tanto al carbono C-7 como

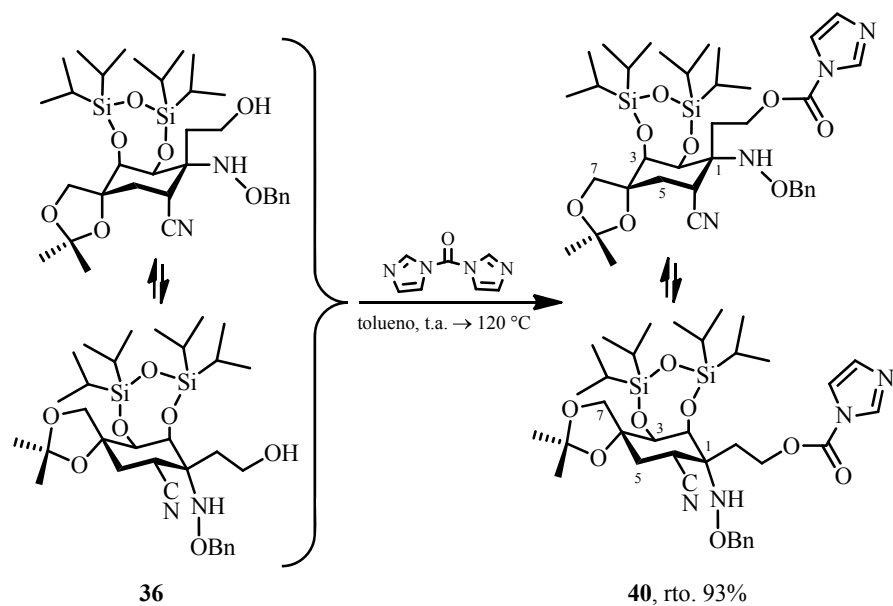
al carbono C- α_{C-1} , hecho que también fue observado en el espectro de ^{13}C -RMN del aminosililéter **4**.

Al igual que para el caso del aminosililéter **4**, no fue posible determinar la conformación mayoritaria del anillo ciclohexánico del *N*-sililoxiaminosililéter **39** por el análisis de los espectros realizados mediante las habituales técnicas de RMN empleadas. El ensanchamiento de las señales asignadas a los protones H-2, H-3 y H-6 junto con el ensanchamiento de las señales asignadas a los carbonos C-2, C-3 y del carbono cuaternario del grupo isopropilideno, además de la desaparición de las señales asignables a los carbonos C-7 y C- α_{C-1} nos hizo pensar en un posible equilibrio conformacional entre todas las posibles conformaciones para la silla de ciclohexano del *N*-sililoxiaminosililéter **39**. Asimismo, la falta de las usuales correlaciones para este tipo de compuestos en los espectros HSQC, HMBC, COSY y NOESY, confirman esta hipótesis.⁵⁹

1.3.2.9. Preparación del carbamato **40**

La protección quimioselectiva del hidroxilo primario del aminoalcohol **36** por su tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol en tolueno a 120 °C durante 5.5 horas, dio lugar al correspondiente carbamato **40** con un rendimiento del 93% tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 1.28).

⁵⁹ Como ya se mencionado con anterioridad, este comportamiento es característico de los compuestos que en su estructura molecular presentan un carbono tetrasustituido junto con un espirociclo de cinco miembros en las posiciones 1,4 del anillo ciclohexánico.



Esquema 1.28. Condiciones de reacción empleadas para la preparación del carbamato **40**.

La asignación estructural del carbamato **40** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 1.44).

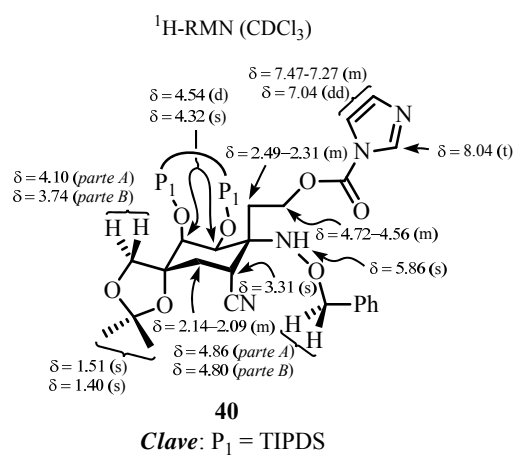


Figura 1.44. Selección de datos espectroscópicos del carbamato **40**.

En el espectro de ^1H -RMN, las señales con apariencia de triplete a 8.04 ppm (1H, $J = 0.7$ Hz), de multiplete entre 7.47-7.27 ppm (6H) y de doble doblete a 7.04 ppm (1H, $J = 1.4$ Hz) fueron asignados a los protones del grupo imidazolcarbonilo introducido sobre el hidroxilo primario y a los protones aromáticos del resto benciloxiamino situado sobre el carbono C-1. El singlete ensanchado centrado a 5.86 ppm se asignó al protón del grupo amino. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.86 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) y cuya parte B se encuentra a 4.80 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Situado entre 4.72 y 4.56 se observa un multiplete que integra para dos protones asignado a los dos protones H- $\beta_{\text{C-1}}$. Por otra parte, las señales con apariencia de doblete a 4.54 ppm ($J = 3.2$ Hz) y de singlete ensanchado a 4.32 ppm se asignaron a los protones H-2 y H-3, no siendo posible asignar a que protón corresponde cada señal. Las señales que aparecen a 4.10 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) y 3.74 ppm ($J_{AB} = 9.0$ Hz) se asignaron a la parte A y a la parte B del sistema AB formado por los protones metilénicos unidos al carbono C-7. Situado a 3.14 ppm se observa un singlete ensanchado que fue asignado al protón H-6. Además, localizado entre 2.49 y 2.31 ppm aparece un multiplete que integra para dos protones y que se asignó a los protones H- $\alpha_{\text{C-1}}$. Por otro lado, el multiplete localizado entre 2.14 y 2.09 ppm fue asignado a los dos protones H-5. Finalmente, los dos singletes centrados a 1.51 y 1.40 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API\text{-}ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 617 ($M-111$) $^+$, 729 ($M+H$) $^+$ y 751 ($M+Na$) $^+$ correspondientes al carbamato **40**. El pico m/z 617 observado se asignó a la pérdida del fragmento imidazolcarboxilato.

Al igual que en otros casos de compuestos que presentan en su estructura molecular un carbono tetrasustituido junto con un espirociclo de cinco miembros en las posiciones 1,4 del anillo de ciclohexano, en el carbamato **40** tampoco fue posible determinar la conformación del anillo ciclohexánico con los experimentos

de RMN realizados. En el espectro de ^1H -RMN, no se observó ninguna constante de acoplamiento definitiva para la determinación de la conformación del anillo de ciclohexano. Además, el ensanchamiento de algunas señales del espectro de ^1H -RMN, como por ejemplo la señal que aparece a 3.31 ppm (H-6) y 4.32 ppm (H-2 o H-3) indican un posible equilibrio conformacional del anillo de ciclohexano entre sus dos conformaciones extremas ($^1\text{C}_4$ y $^4\text{C}_1$).

En resumen, se ha conseguido la preparación de la ciano- β -lactama 7 mediante una adición Michael de cianuro, incorporando así, con la estereoquímica contraria, el futuro carbono C-4 de la tetrodotoxina, con buen rendimiento.

Mediante una reacción de Wittig de la ciano- β -lactama 7 y posterior dihidroxilación totalmente diastereoselectiva de la metiliden- β -lactama generada, se ha conseguido la incorporación del carbono C-11 y las funciones oxigenadas sobre los carbonos C-6 y C-11 con la estereoquímica adecuada, propias de la rac-TTX, con moderados rendimientos.

*Mediante la reducción quimioselectiva del carbonilo situado sobre el carbono C-6, se ha conseguido con buen rendimiento, la preparación de la hidroxí-ciano- β -lactama 22 que contiene la funcionalidad oxigenada sobre el carbono C-6 con la estereoquímica adecuada propia de la rac-11-norTTX-(6S)-ol (**rac-2a**), así como la preparación de la hidroxí-ciano- β -lactama 28 que incorpora el hidroxilo con la estereoquímica adecuada para la preparación de la rac-11-norTTX-(6R)-ol (**rac-2b**).*

Mediante una secuencia sintética de tres etapas que implica: reducción quimioselectiva con DIBAL de la funcionalidad β -lactama; reducción quimioselectiva con NaBH_4 del aminoaldehído generado y posterior protección del correspondiente alcohol primario, se ha conseguido la preparación del

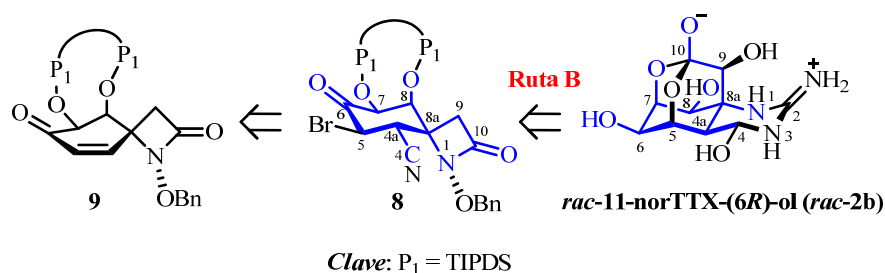
aminosililéter 4 y del cianoaminoalcohol 3, uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral. Estos intermedios de la Síntesis Total tanto de la rac-TTX (rac-1) como de la rac-11-norTTX (rac-2a y rac-2b), incorporan la funcionalidad aminoalcohol con la disposición estereoquímica adecuada, necesaria tanto para la formación del ortoéster como de la guanidina cíclica, propias de la tetrodotoxina.

CAPÍTULO 2

**PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DIOXADAMANTÁNICAS COMO
INTERMEDIOS DE LA TTX**

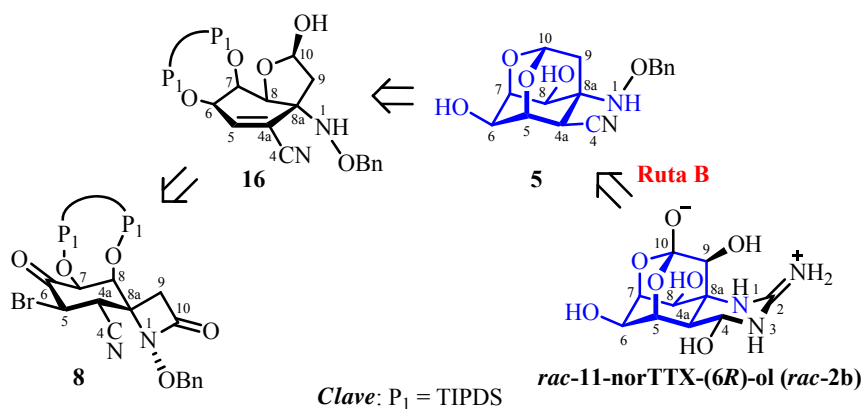
2. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA B

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema I), en el presente capítulo se abordará el desarrollo de la Ruta B para la síntesis total del *core* de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**) a partir de la bromo- β -lactama **8**, la cual es accesible a partir de la ciclohexenona **9** mediante una adición conjugada estereocontrolada de cianuro y posterior bromación en α respecto al carbonilo de la posición C-6 (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Esquema retrosintético de la bromo- β -lactama **8** y su relación estructural con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**) (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

Con el objetivo de preparar el dioxadamantano **5**, uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral, se desarrollará la Ruta B (Esquema 2.2). Para ello, a partir de la bromo- β -lactama **8** mediante una reducción quimioselectiva de la agrupación β -lactama, reordenamiento del grupo protector TIPDS y posterior ciclación intramolecular en medio básico con eliminación de ácido bromhídrico se generará el hemiacetal **16**. La desprotección del grupo TIPDS y posterior ciclación intramolecular en medio básico generará el dioxadamantano **5**.



Esquema 2.2. Esquema retrosintético del dioxadamantano **5** y su relación estructural con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**) (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

2.1. Introducción del futuro carbono C-4 y posterior funcionalización de la posición C-5

Siguiendo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema IV) de la presente Memoria, será necesaria la introducción del futuro carbono C-4 de la *rac*-11-norTTX (*rac*-**2a** y *rac*-**2b**) y posterior funcionalización de la posición C-5 con el objetivo de formar, en etapas posteriores, el ortoéster propio de ésta.

En nuestro grupo de investigación, se ha conseguido optimizar un procedimiento sintético, el cual permite incorporar de forma estereocontrolada el futuro carbono C-4 mediante la adición de una fuente de cianuro a la ciclohexenona sililada **9**, con buenos rendimientos.¹ Además, será necesario explorar procesos que permitan la funcionalización de la posición C-5 para la

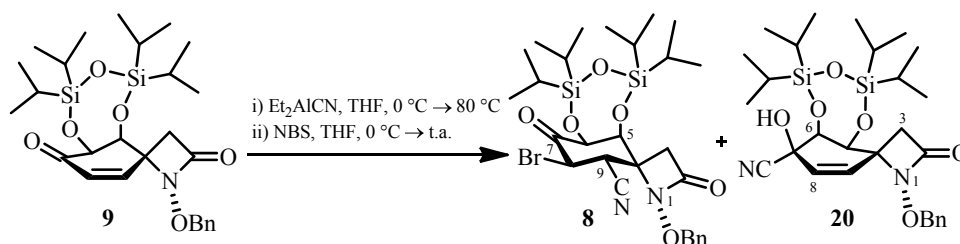
¹ Ver el apartado 1.1. del capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral.

futura incorporación de la funcionalidad oxigenada con la misma configuración relativa que presenta en la *rac*-11-norTTX.

2.1.1. Preparación de la bromo- β -lactama **8**

Con el objetivo de preparar intermedios sintéticos que incorporen tanto el carbono C-4, así como la funcionalidad adecuada de la posición C-5 que permita, en etapas posteriores, la incorporación de la función oxigenada propia de la tetrodotoxina, nos planteamos llevar a cabo una adición tipo Michael de cianuro y posterior bromación del enolato de aluminio intermedio.

En este sentido y aprovechando el conocimiento adquirido en la adición conjugada ($A_{1,4}$) de cianuro a la ciclohexenona **9** empleando como fuente de cianuro el Et_2AlCN (Ruta A), nos planteamos la posibilidad de bromación del enolato de aluminio intermedio utilizando una fuente de bromo (*N*-bromosuccinimida) como electrófilo (Esquema 2.3).²



Esquema 2.3. Condiciones para la cianobromación de la ciclohexenona **9**.

El procedimiento experimental consistió en calentar a 80 °C una disolución de la ciclohexenona **9** y Et_2AlCN en THF. Después de tres horas de reacción se añadió, a 0 °C, *N*-bromosuccinimida. Tras completarse la reacción

² Como ejemplo de C-funcionalización de un enol mediante el empleo de *N*-bromosuccinimida, ver: Ihara, M.; Katsumata, A.; Egashira, M.; Suzuki, S.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5560-5566.

(normalmente entre 25 y 30 min.), el aislamiento condujo a la obtención de la bromo- β -lactama **8**³ y la cianhidrina **20** como una mezcla de productos en proporción (4:1).⁴

La asignación estructural de la cianhidrina **20** mediante sus datos espectroscópicos, se realizó en el apartado 1.1. del capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral.

Por otro lado, la asignación estructural de la bromo- β -lactama **8** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.1).

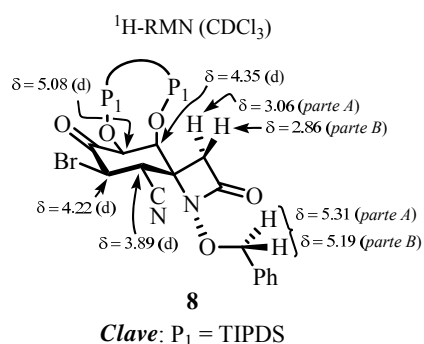


Figura 2.1. Selección de datos espectroscópicos de la bromo- β -lactama **8**.

En el espectro de ¹H-RMN,⁵ se observó la aparición de dos nuevas señales con apariencia de dobletes a 4.22 ppm ($J = 12.6$ Hz) y 3.89 ppm ($J = 12.6$ Hz) asignados a los protones H-8 y H-9, respectivamente. Los protones bencílicos se muestran como un sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.31 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz) y

³ Cuando el crudo de reacción se intentó purificar por cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria, se observó que la bromo- β -lactama **8** descompone a productos más polares no aislados.

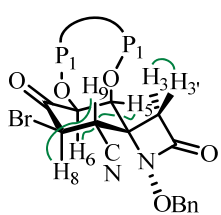
⁴ La proporción entre la bromo- β -lactama **8** y la cianhidrina **20** se determinó midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 2.86 y 2.43 ppm, respectivamente.

⁵ En la descripción del espectro de ¹H-RMN, se han omitido las señales correspondientes a la cianhidrina **20** para simplificar la descripción del espectro.

cuya parte *B* se muestra a 5.19 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz). Por otro lado, los dobletes centrados a 5.08 y 4.35 ppm, con idéntica constante de acoplamiento ($J = 2.3$ Hz), se asignaron a los protones de las posiciones H-6 y H-5, respectivamente. Por último, a 3.06 y 2.86 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.5$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

Cuando se realizó el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺), se observaron los picos m/z 559 ($M+H$)⁺ y 581 ($M+Na$)⁺, concordantes con la estructura de la cianhidrina **20**, así como también los picos m/z 639 ($M+H$)⁺ y 661 ($M+Na$)⁺, correspondientes a la bromo- β -lactama **8**.⁶

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-8, H-9	12.6
H-5, H-6	2.3
H-3, H-3'	14.5



Clave: P₁ = TIPDS

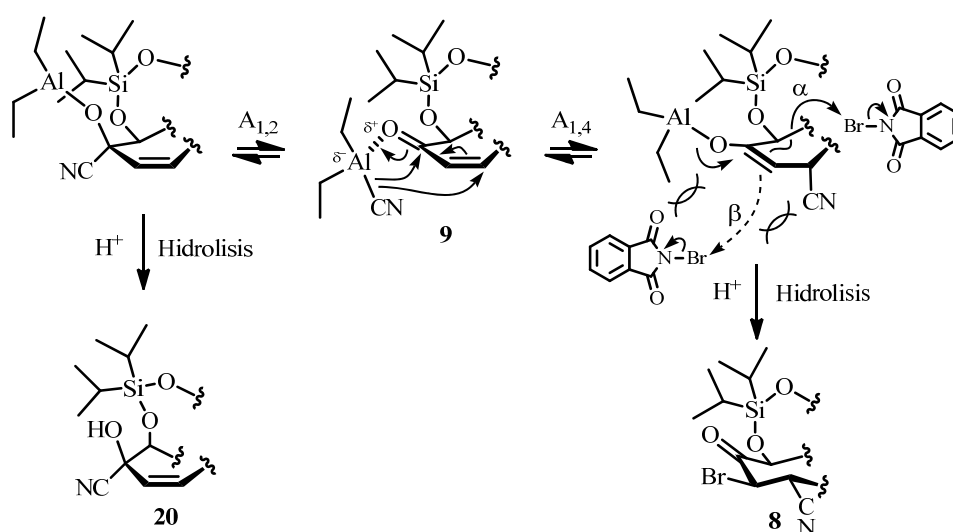
Figura 2.2. Relación de constantes de acoplamiento de la bromo- β -lactama **8**.

Tanto la configuración relativa del centro estereogénico C-8, así como la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de la bromo- β -lactama **8** se determinó mediante el análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ¹H-RMN (Figura 2.2).

En el apartado 1.1. del capítulo 1 de la presente Memoria, se confirmó que en adiciones tipo Michael a la ciclohexenona **9** y utilizando Et₂AlCN como fuente de cianuro, éste ataca por la cara β de la molécula. Por otro lado, la

⁶ En el espectro de masas realizado, se observó la existencia de dos picos moleculares con intensidad 1:1 y dos unidades de diferencia (m/z 637 y 639) asignables a los isotopómeros de bromo- β -lactama **8**.

existencia de una constatación de acoplamiento *anti* entre los protones H-8 y H-9 ($J_{anti} = 12.6$ Hz) evidencia una disposición *transdiaxial* entre ellos. Este hecho implica que necesariamente, el bromo situado sobre carbono C-8 presenta una orientación *ecuatorial* por la cara α de la molécula, exhibiendo así una configuración relativa C-8(R^*) para dicho centro estereogénico. En consecuencia y para que se cumplan tales premisas, la conformación del anillo ciclohexánico debe ser una silla tipo 7C_4 , adoptando el anillo de ciclohexano de este modo la conformación más estable en la que tanto el grupo cianuro como el bromo se disponen en *ecuatorial*.



Esquema 2.4. Propuesta mecanística para la cianobromación de la ciclohexenona 9.

En el apartado 1.1. del capítulo 1, ya se discutió ampliamente sobre el mecanismo propuesto por Nagata y col.⁷ para reacciones de hidrocianación en las que las reacciones de adición A_{1,2} y A_{1,4} a cetonas cíclicas α,β -insaturadas son reversibles y, *a priori*, tienen lugar competitivamente, obteniéndose como producto mayoritario el producto de adición A_{1,4} cuando la reacción se lleva a

⁷ Ver: Referencia 1 del Capítulo 1.

cabo bajo condiciones de control termodinámico. Por otro lado, en cuanto al transcurso estereoquímico (Esquema 2.4), se propone la formación de un enolato de aluminio intermedio, el cual dispone el grupo dietilaluminio por su cara α debido al impedimento estérico que el grupo ciano ejerce sobre la cara β (Figura 2.3). Una vez formado tal enolato, es su cara α (menos impedida estéricamente) la que adiciona bromo formándose la bromo- β -lactama **8**.

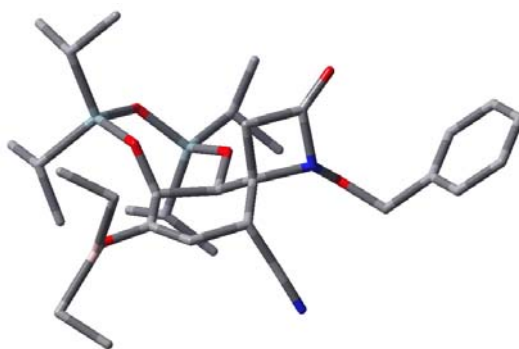


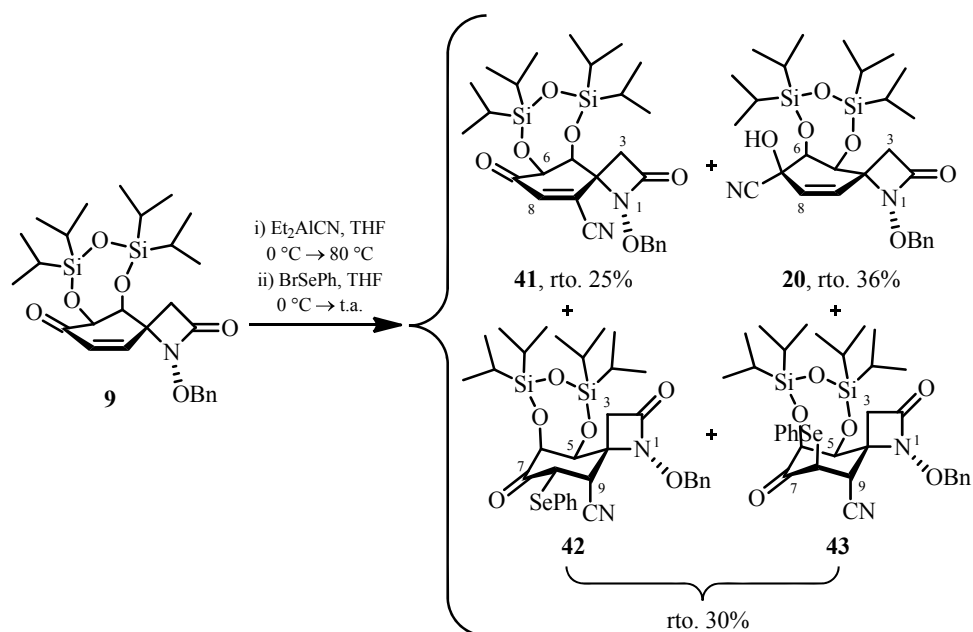
Figura 2.3. Estructura propuesta para el enolato de aluminio formado en la reacción de cianobromación de la ciclohexenona **9**, obtenida mediante cálculos de mecánica molecular (UFF).

En resumen, mediante la cianobromación de la ciclohexenona **9** se ha conseguido sintetizar de manera completamente estereoselectiva la bromo- β -lactama **8**, que incorpora el carbono C-4 característico de la *rac*-11-norTTX además de presentar funcionalizado el carbono C-5 para la futura incorporación de la función oxigenada propia de la *rac*-11-norTTX.

2.1.2. Preparación de las seleno- β -lactamas **42** y **43**

Continuando con la idea de preparar intermedios sintéticos que incorporen tanto el carbono C-4 así como la funcionalidad adecuada en la posición C-5 que en etapas posteriores permita la incorporación de la función

oxigenada propia de la *rac*-11-norTTX, nos planteamos la posibilidad de sintetizar estructuras análogas a la bromo- β -lactama **8**. En concreto, nos planteamos la posibilidad de variar el electrófilo empleado para funcionalizar el enolato de aluminio intermedio, utilizando en este caso bromuro de fenilselenio.



Esquema 2.5. Condiciones de reacción para la selenocianación de la ciclohexenona **9**.

El procedimiento experimental consistió en calentar a $80\text{ }^\circ\text{C}$ una disolución de la ciclohexenona **9** y Et_2AlCN en THF. Después de tres horas de reacción se añadió, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, bromuro de fenilselenio. Tras completarse la reacción (normalmente una hora y media), su aislamiento y purificación condujo a la obtención de las seleno- β -lactamas **42** y **43**, como una mezcla de productos en

proporción (1:2) (rto. 30%), la cianhidrina **20**⁸ (rto. 36%) y la cianociclohexenona **41** (rto. 25%) (Esquema 2.5).⁹

La asignación estructural de las seleno-β-lactamas **42** y **43** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.4).

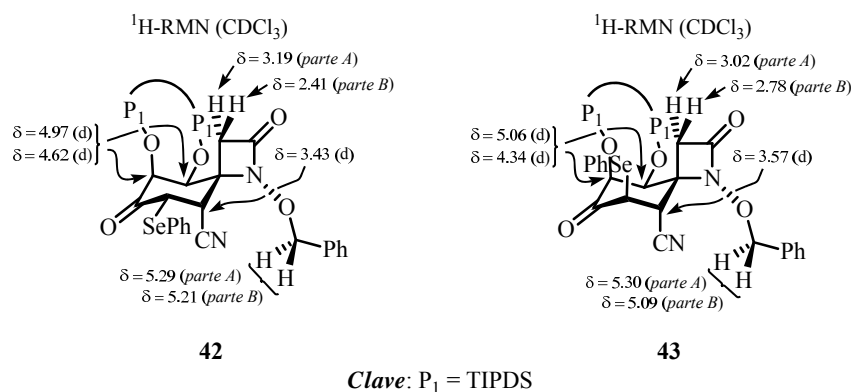
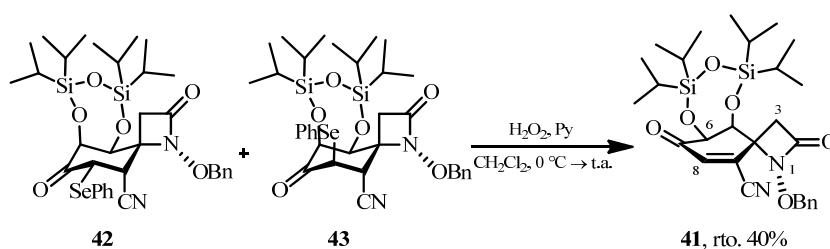


Figura 2.4. Selección de datos espectroscópicos de las seleno-β-lactamas **42** y **43**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observaron las señales asignables a las seleno-β-lactamas **42** y **43**. Para una mayor facilidad en el seguimiento en la discusión, se describirán por separado las señales asignables a ambos productos.

⁸ Para una revisión de los datos espectroscópicos de la cianhidrina **20** y su asignación estructural ver el apartado 1.1. del capítulo 1 de la presente Memoria.

⁹ La cianociclohexenona **41** también fue preparada a partir de las seleno-β-lactamas **42** y **43** mediante la oxidación selectiva y eliminación del grupo fenilselenilo utilizando las condiciones H₂O₂/Py con un 40% de rendimiento.



Por un lado, el espectro de ^1H -RMN muestra las señales de la seleno- β -lactama **42**. En concreto, el sistema AB cuya parte A aparece a 5.29 ppm ($J_{AB} = 10.7$ Hz) y cuya parte B se muestra a 5.21 ppm ($J_{AB} = 10.7$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Los dobletes centrados a 4.97 y 4.62 ppm, con la misma constante de acoplamiento ($J = 3.2$ Hz) fueron asignados a los protones H-5 y H-6. Por otro lado, la señal localizada a 3.43 ppm con apariencia de doblete y constante de acoplamiento $J = 5.5$ Hz, se asignó al protón H-9. Por último, a 3.19 y 2.41 ppm aparecen tanto la parte A como la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 14.0$ Hz) formado por los protones H-3 y H-3' del metileno de la β -lactama.

Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN, también aparecen las señales asignables a la seleno- β -lactama **43**. Más concretamente, el sistema AB cuya parte A aparece a 5.30 ppm ($J_{AB} = 10.7$ Hz) y cuya parte B se muestra a 5.09 ppm ($J_{AB} = 10.7$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Además, los dobletes localizados a 5.06 y 4.34 ppm, con idéntica constante de acoplamiento ($J = 2.4$ Hz) se asignaron a los protones situados sobre los carbonos C-5 y C-6. El doblete con una constante de acoplamiento de $J = 3.8$ Hz, localizado a 3.57 ppm se asignó al protón H-9. Finalmente, a 3.02 y 2.78 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 14.5$ Hz) formado por los protones H-3 y H-3' del metileno de la β -lactama.

En ninguno de los dos casos, se observaron en el espectro de ^1H -RMN las señales asignables a los protones H-8 de las 8-*epi*-seleno- β -lactamas **42** y **43**.

En el espectro de LRMS ($API\text{-}ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 715 ($M+H$) $^+$, 737 ($M+Na$) $^+$ y 1451 ($2M+Na$) $^+$, correspondientes a las 8-*epi*-seleno- β -lactamas **42** y **43**.

Tanto la configuración relativa del centro estereogénico C-8, así como la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano de las 8-*epi*-

seleno-β-lactamas **42** y **43** se determinaron mediante el análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ^1H -RMN (Figura 2.5).

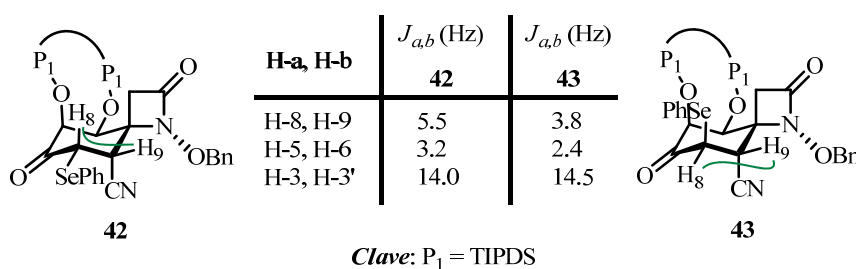


Figura 2.5. Relación de constantes de acoplamiento de las seleno-β-lactamas **42** y **43**.

Es conocido que las constantes de acoplamiento 3J entre dos protones de un sistema ciclohexánico, uno con orientación *axial* y otro con orientación *ecuatorial*, son mayores que las constantes de acoplamiento 3J de dos protones ambos en disposición *ecuatorial* (Figura 2.6).¹⁰

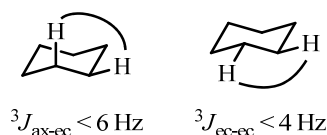


Figura 2.6. Valores característicos de las constantes de acoplamiento vecinales 3J en sistemas ciclohexánicos.

Teniendo en cuenta que el grupo ciano se orienta por la cara β de la molécula y basándonos en el valor observado para la constante de acoplamiento entre los protones H-8 y H-9 de la seleno-β-lactama **43** ($J_{gauche} = 3.8 \text{ Hz}$) se puede asumir que los protones H-8 y H-9 de la misma presentan una disposición *ecuatorial-ecuatorial*. Este caso solamente se puede dar si el anillo ciclohexánico

¹⁰ Ver: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/index.htm>, sección 5.05 (consultado 30 de Junio de 2011).

de la seleno- β -lactama **43** presenta una conformación 7C_4 y dispone el grupo fenilselanilo por la cara α de la molécula. Por otro lado, y basándonos tanto en el valor observado para la constante de acoplamiento entre los protones H-8 y H-9 de la seleno- β -lactama **42** ($J_{gauche} = 5.5$ Hz) como en el valor del desplazamiento químico observado para la señal asignada al protón H-9, se puede deducir por un lado, que los protones H-8 y H-9 presentan una disposición relativa *axial-ecuatorial* y por otro, que el protón H-9 presenta una orientación *ecuatorial*.¹¹ Estas premisas solamente se pueden cumplir si la seleno- β -lactama **42** presenta una conformación para el anillo de ciclohexano tipo silla 7C_4 orientando el grupo fenilselanilo por la cara β de la molécula.

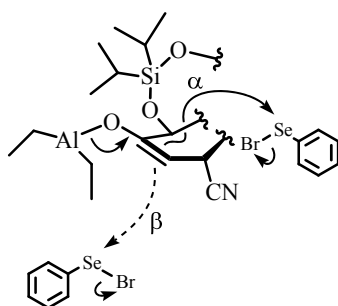


Figura 2.7. Estereoselección facial del enolato de aluminio en la reacción de formación de las seleno- β -lactamas **42** y **43**.

Cuando se utilizó bromuro de fenilselenio como electrófilo, el ataque del enolato de aluminio propuesto como intermedio en la reacción de cianación de la ciclohexenona **9** (Esquema 2.4), se produjo por su cara α (menos impedida estéricamente) de forma estereoselectiva obteniéndose como producto mayoritario

¹¹ Teniendo en cuenta que el protón H-9 de la seleno- β -lactama **43** presenta una orientación *ecuatorial* y comparando los valores del desplazamiento químico de las señales asignadas al protón H-9 tanto de la seleno- β -lactama **42** ($\delta = 3.43$ ppm) como de la seleno- β -lactama **43** ($\delta = 3.57$ ppm), se puede asumir que el protón H-9 de la seleno- β -lactama **42** también presenta una disposición *ecuatorial*.

la seleno- β -lactama **43**. El menor impedimento estérico del grupo fenilselenio hace posible la formación de la seleno- β -lactama **42** como producto minoritario, resultado del ataque nucleófilo del enolato de aluminio por su cara β , más impedida estéricamente (Figura 2.7).

Por otra parte, la elucidación estructural de la cianociclohexenona **41** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.8).

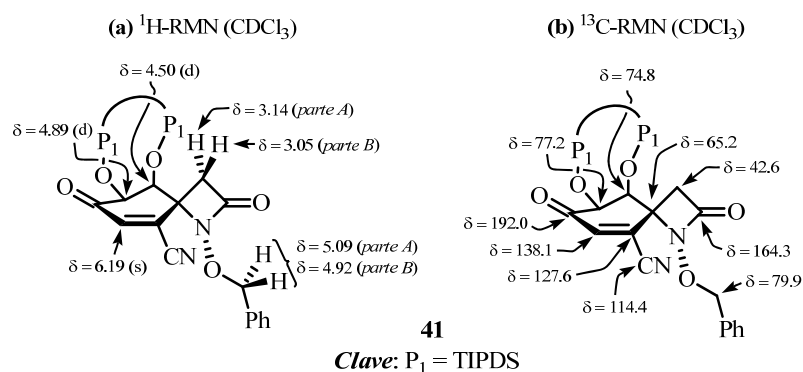


Figura 2.8. Selección de datos espectroscópicos de la cianociclohexenona **41**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observó la aparición de un singlete situado a 6.19 ppm que integra para un protón y que fue asignado al protón H-8. Los protones bencílicos se muestran como un sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.09 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.92 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz). Por otra parte, los dobletes centrados a 4.89 y 4.50 ppm, con idéntica constante de acoplamiento ($J = 2.3$ Hz) fueron asignados a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Por último, a 3.14 y 3.05 ppm aparecen las señales que se asignaron al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.8$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3'.

En el espectro de ¹³C-RMN, se observó una señal localizada a 114.4 ppm que fue asignada al carbono del grupo CN. Además, se conservan las señales

características de los carbonos de la estructura ciclohexenona-espiro- β -lactama, apareciendo C-7 a 192.0 ppm, C-2 a 164.3, C-8 a 138.1 ppm, C-9 a 127.6 ppm, C-6 a 77.2 ppm, C-5 a 74.8 ppm, C-4 a 65.2 ppm y C-3 a 42.6 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 557 ($M+H$)⁺, 579 ($M+Na$)⁺ y 1135 ($2M+Na$)⁺ correspondientes a la cianociclohexenona **41**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 557.2508 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{28}H_{41}N_2O_6Si_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó una banda a 2255 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace $C\equiv N$. Además, también se observaron las bandas localizadas a 1697 y a 1799 cm^{-1} que fueron asignadas a las vibraciones de tensión del enlace $C=O$ de la agrupación ciclohexenona y a las vibraciones de tensión del grupo $N-C=O$ de la β -lactama, respectivamente.

La conformación del anillo de ciclohexeno de la cianociclohexenona **41** en disolución se determinó mediante el análisis de los experimentos bidimensionales NOESY y HMBC (Figura 2.9).

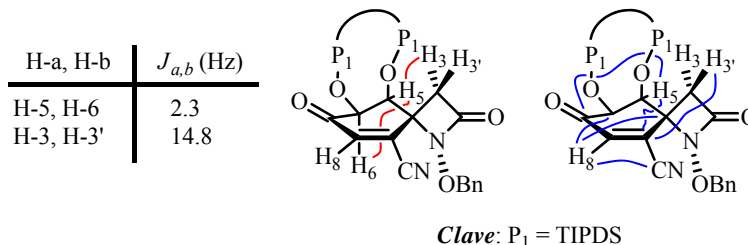


Figura 2.9. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) de la cianociclohexenona **41**.

La existencia de correlaciones a tres enlaces en el espectro de HMBC entre el protón H-5 (4.50 ppm) y los carbonos C-7 (192.0 ppm) y C-9 (127.6

ppm), junto con la existencia de un NOE entre los protones H-5 y H-3 pone de manifiesto la disposición *ecuatorial* del protón H-5. Además, en el espectro de HMBC también se observaron correlaciones a tres enlaces entre el protón H-8 y los carbonos C-4 (65.2 ppm), C-6 (77.2 ppm) y el carbono del grupo CN (114.4 ppm). Las correlaciones HMBC indicadas se corresponden con correlaciones a tres enlaces que implican ángulos diedros de 180° entre los núcleos señalados en cada caso. De estos datos se puede deducir que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno se corresponde con una semisilla 5H_6 en la que el protón H-5 queda por encima del plano que forman los carbonos C-4, C-7, C-8 y C-9 (Figura 2.10).¹²

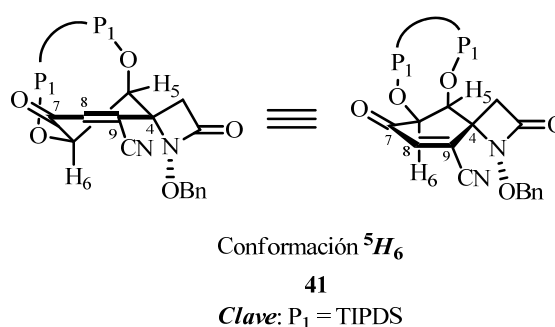


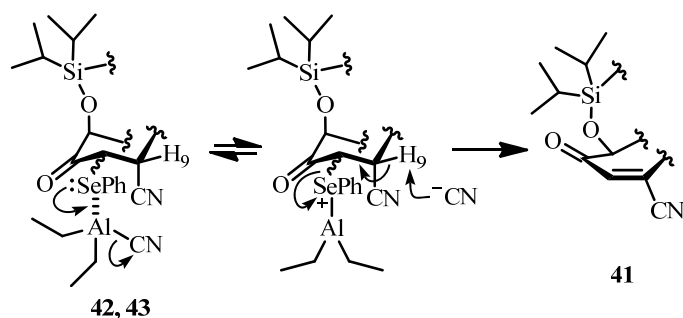
Figura 2.10. Conformación 5H_6 propuesta para el anillo de ciclohexeno de la cianociclohexenona **41**.

En la bibliografía, existen ejemplos en los que se describen procesos de selenación en los que se produce la eliminación del grupo PhSeH bajo condiciones no oxidativas generando compuestos carbonílicos conjugados.¹³

¹² Para una mayor claridad a la hora de representar las moléculas que muestren una conformación tipo semisilla (5H_6 o 6H_5) del anillo de ciclohexeno, éstas se representarán mediante figuras que dispongan el anillo de ciclohexeno como se indica en la Figura 2.10.

¹³ Roberts, M. R.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 725-727.

En nuestro caso y debido al exceso de Et_2AlCN presente en el medio de reacción, se propone la coordinación del selenio de las seleno- β -lactamas **42** y **43** con el aluminio deficiente en electrones del ácido de Lewis. Posteriormente, el medio básico provocado por la liberación de cianuro en una etapa reversible, hace posible la abstracción del protón ácido H-9 con la pérdida del aluminato de selenio intermedio que permite la formación de la ciclohexenona **41** (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Propuesta mecanística para la formación de la cianociclohexenona **41** a partir de las seleno- β -lactamas **42** y **43**.

En resumen, mediante la selenocianación de la ciclohexenona **9** y posterior eliminación del resto selanilo introducido, se ha conseguido sintetizar con buenos rendimientos las seleno- β -lactamas **42** y **43** por un lado y la cianociclohexenona **41** por otro, que incorporan el carbono C-4 característico de la tetrodotoxina además de presentar funcionalizado el carbono C-5 para la futura incorporación de la función oxigenada propia de la tetrodotoxina.

2.2. Apertura reductora de la funcionalidad β -lactama. Preparación del bromoaminoaldehído **44**

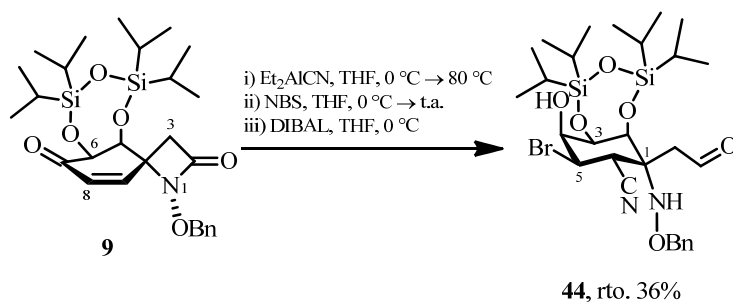
Con el objetivo de sintetizar estructuras ciclohexénicas que incorporen la funcionalidad aminoaldehído, que en etapas posteriores permitan la funcionalización de las posiciones C-9 y C-10 de la tetrodotoxina, nos planteamos la reducción quimioselectiva de la funcionalidad β -lactama. Este proceso fue utilizado con éxito en los apartados 1.3.2.1. y 1.3.2.2. del capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral.

En los citados apartados del capítulo 1, se hizo una revisión acerca de los métodos existentes en la bibliografía para la obtención de aminoaldehídos a partir de la reducción de β -lactamas.¹⁴ Debido a los buenos rendimientos obtenidos anteriormente cuando se utilizó DIBAL como fuente de hidruro en este tipo de reacciones, éste será el reactivo elegido para llevar a cabo tal reducción.

El procedimiento experimental para la preparación del bromoaminoaldehído **44** consistió en calentar a 80 °C una disolución de la ciclohexenona **9** y Et₂AlCN en THF. Después de tres horas de reacción se añadió *N*-bromosuccinimida. Tras completarse la reacción (normalmente entre 25 y 30 min.), su posterior tratamiento con DIBAL condujo a la formación del bromoaminoaldehído **44** con un 36% de rendimiento tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.7).¹⁵

¹⁴ (a) Para la utilización de LiBH₄ y DIBAL como fuente de hidruro ver: Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruíz, M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7980-7991. (b) Para la utilización de LiBEt₃H como fuente de hidruro ver: Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2095-2098.

¹⁵ En algunas ocasiones, se obtuvo como producto secundario de la reacción la cianociclohexenona **41**, con rendimientos inferiores en todos los casos al 11% respecto a la ciclohexenona **9** de partida.



Esquema 2.7. Condiciones de reacción para la preparación del bromoaminoaldehído **44**.

La asignación estructural del bromoaminoaldehído **44** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.11).

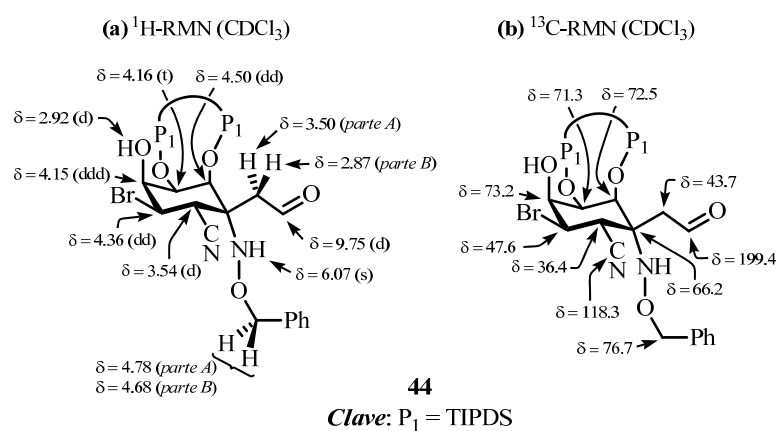


Figura 2.11. Selección de datos espectroscópicos del bromoaminoaldehído **44**.

En el espectro de ^1H -RMN, a 9.75 y 6.07 ppm se observó la aparición de del doblete ($J = 0.9$ Hz) y el singlete asignados al protón del grupo aldehído y al protón de la amina secundaria, respectivamente. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.78 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.68 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Por otro lado, el doblete centrado a 4.50 ppm con dos constantes de acoplamiento $J = 3.0, 0.9$ Hz, se

asignó al protón H-2, mientras que el triplete localizado a 4.16 ppm con constante de acoplamiento $J = 3.0$ Hz fue asignado al protón H-3. Además, la señal localizada a 4.36 ppm con apariencia de doble doblete ($J = 11.7, 2.5$ Hz) se asignó al protón H-5. Por otra parte, a 4.15 ppm aparece el doble doblete de dobletes ($J = 4.5, 3.0, 2.5$ Hz) que fue asignado al protón H-4, mientras que el doblete localizado a 2.92 ppm ($J = 4.5$ Hz) que integra para un protón fue asignado al protón del hidroxilo unido directamente al carbono C-4. Además, el doblete situado a 3.54 ppm ($J = 11.7$ Hz) fue asignado al protón H-6. Por último, a 3.50 y 2.87 ppm aparecen la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* formado por los protones H-3 y H-3' ($J_{AB} = 18.5$ Hz).

En el espectro de ^{13}C -RMN, a 199.4 ppm se observó una señal que se asignó al carbono del grupo aldehído, mientras que el singlete localizado a 43.7 ppm fue asignado al carbono metilénico C- $\alpha_{\text{C-1}}$. Por otra parte, aparecen todas las señales de los carbonos que componen el anillo ciclohexánico, apareciendo C-4 a 73.2 ppm, C-2 a 72.5 ppm, C-3 a 71.3 ppm, C-1 a 66.2 ppm, C-5 a 47.6 ppm y C-6 a 36.4 ppm. Por último, la señal que aparece a 118.3 ppm fue asignada al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 643 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 665 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al bromoaminoaldehído **44**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 643.2041 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.¹⁶

¹⁶ En los espectros de masas realizados LRMS (*API-ES*⁺) y HRMS (*ESI*⁺), se observó la existencia de dos picos moleculares con intensidad 1:1 y dos unidades de diferencia (m/z 641 y 643 y m/z 641.2064 y 643.2041, respectivamente) asignables a los isotopómeros del bromoaminoaldehído **44**.

En el espectro de IR, a 3523 cm^{-1} aparece una banda ensanchada que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo unido al carbono C-4. Además, también aparecen las bandas localizadas a 2246 y a 1720 cm^{-1} que fueron asignadas a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y del enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo aldehído, respectivamente.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y de los experimentos bidimensionales NOESY y HMBC, se determinó tanto la configuración relativa del nuevo centro estereogénico formado (C-4), así como la conformación mayoritaria en disolución del anillo ciclohexánico del bromoaminoaldehído **44** (Figura 2.12).

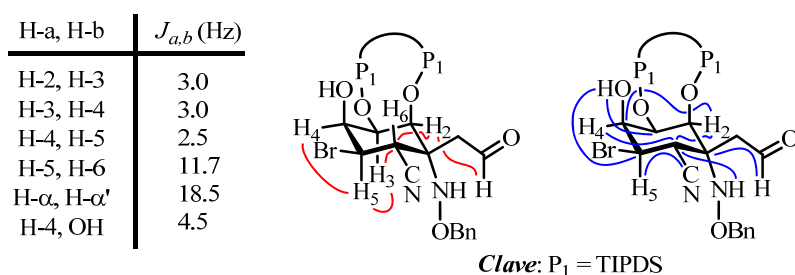


Figura 2.12. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) del bromoaminoaldehído **44**.

La existencia de un NOE entre los protones H-3 y H-5 indica una disposición *1,3-diaxial* entre ambos por la cara β de la molécula. Además, la existencia de una constante de acoplamiento *anti* ($J_{anti} = 11.7\text{ Hz}$) entre el protón H-5 y H-6 indica una disposición *transdiaxial* entre ellos, confirmando así la orientación *axial* del protón H-5. Este hecho, junto con la existencia de una constante de acoplamiento tipo *gauche* entre los protones H-4 y H-5 ($J_{gauche} = 2.5\text{ Hz}$) indica una orientación *ecuatorial* del protón H-4. Según estos datos, el anillo ciclohexánico del bromoaminoaldehído **44** presenta en disolución, una conformación mayoritaria tipo silla 4C_1 (Figura 2.12), en la cual el grupo

hidroxilo generado en la posición C-4(S^*) presenta una orientación *axial* por la cara α de la molécula.¹⁷

Por otra parte, la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces mostradas en la Figura 2.12 (en color azul) entre el protón H-4 y el carbono C-6, entre H-2 y C-4 y entre H-2 y C-6, estarían de acuerdo con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexano del bromoaminoaldehído **44**.

Así, el compuesto **44** presenta la conformación del anillo ciclohexánico más estable, en la que tanto el grupo ciano como el bromo así como el resto oxoetilo se disponen en *ecuatorial*. Por otro lado, la existencia de una constante de acoplamiento entre el protón del hidroxilo (C-4)-OH y el protón H-4 ($J = 4.5$ Hz) sugiere una orientación preferente del hidroxilo de tal manera que posibilite tal acoplamiento. Esta orientación vendrá determinada en gran medida por la posibilidad de formación de un enlace de hidrógeno en el hidroxilo (C-4)-OH y el oxígeno *axial* (C-2)-O (Figura 2.13).

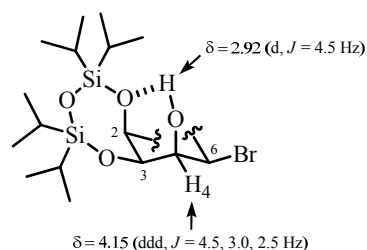


Figura 2.13. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para el bromoaminoaldehído **44**.

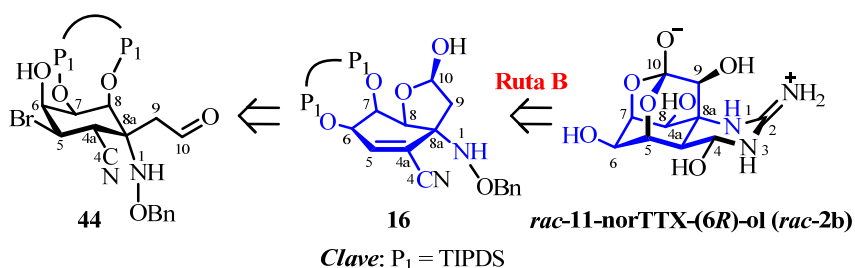
De este modo, se ha conseguido incorporar de forma estereocontrolada y en una sola etapa sintética con un rendimiento moderado, el carbono C-4a

¹⁷ En el apartado 1.2.2.1. del capítulo 1 de la presente Memoria, se revisó la estereoselección facial de reductores impedidos en ciclohexanonas conformacionalmente restringidas, la cual explica la estereoquímica obtenida en el carbono C-4 del bromoaminoaldehído **44**.

característico de la tetrodotoxina así como la funcionalidad que en etapas posteriores permita la incorporación de la función oxigenada en la futura posición C-5 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**). Por otro lado, se ha conseguido la reducción tanto de la funcionalidad β -lactama, que originó un aminoaldehído el cual será precursor del ortoéster propio de la tetrodotoxina, así como del carbonilo de la posición C-6 que dio lugar con la estereoquímica adecuada, al hidroxilo característico de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol.

2.3. Preparación y reactividad de las estructuras bicíclicas trioxadisililepano[4.3.0]noneno

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema IV, Ruta B) de la presente Tesis Doctoral, el trioxadisililepano[4.3.0]noneno **16**, intermedio avanzado en la síntesis total de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**), se obtendrá a partir del bromoaminoaldehído **44** mediante un reordenamiento del grupo protector TIPDS, ciclación intramolecular en medio básico y posterior eliminación del bromo (C-5)-Br generando así la insaturación sobre las posiciones C-4a y C-5, que en etapas posteriores permita introducir la función oxigenada sobre el carbono C-5 característica de la tetrodotoxina (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Esquema retrosintético del hemiacetal **16** y su relación estructural con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**) (en color azul se muestra el esqueleto común).

2.3.1. Preparación del hemiacetal 16

En la bibliografía, existen varios ejemplos en los que a partir de un hidroxialdehído de cadena abierta mediante una ciclación intramolecular tanto en medio ácido como en medio básico, se obtienen los correspondientes hemiacetales.¹⁸

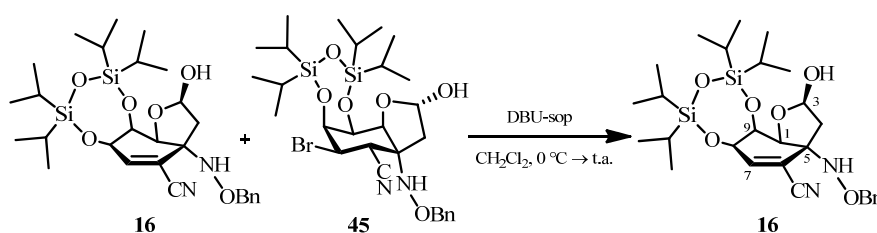
En nuestro grupo de investigación, y de acuerdo a los buenos rendimientos descritos en la literatura y la mayor compatibilidad con los grupos protectores presentes en el bromoaminoaldehído **44**, se decidió utilizar medio básico para promover la ciclación intramolecular.

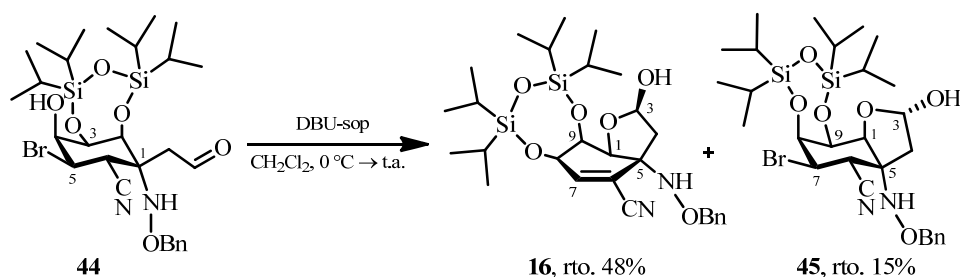
El procedimiento experimental para la ciclación intramolecular del bromoaminoaldehído **44** consistió en su disolución en CH₂Cl₂ y la adición, a 0 °C, de DBU soportada.¹⁹ Tras completarse la reacción, el aislamiento y purificación cromatográfica condujo a la obtención del hemiacetal **16** y del bromohemiacetal **45**²⁰ con un 48% y un 15% de rendimiento, respectivamente (Esquema 2.9).

¹⁸ (a) Choi, J. K.; Ha, D. C.; Hart, D. J.; Lee, C. S.; Ramesh, S.; Wu, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 279-290. (b) Tauss, A.; Steiner, A. J.; Stütz, A. E.; Tarling, C. A.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 234-239. (c) Saha, J.; Pecuh, M. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4482-4484.

¹⁹ Cuando se empleó DBU no soportada, en el posterior tratamiento de la reacción se formaron emulsiones difíciles de extraer, lo cual hacía que los rendimientos oscilasen drásticamente dependiendo de la eficacia de la extracción realizada.

²⁰ El hemiacetal **16** también fue preparado a partir del bromohemiacetal **45** mediante la eliminación de la función bromo utilizando DBU como base (no se pudo determinar el rendimiento de la reacción porque ésta no fue purificada, utilizándose el crudo de reacción en la siguiente etapa).





Esquema 2.9. Condiciones de reacción para la preparación del hemiacetal **16**.

La elucidación estructural del hemiacetal **16** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.14).

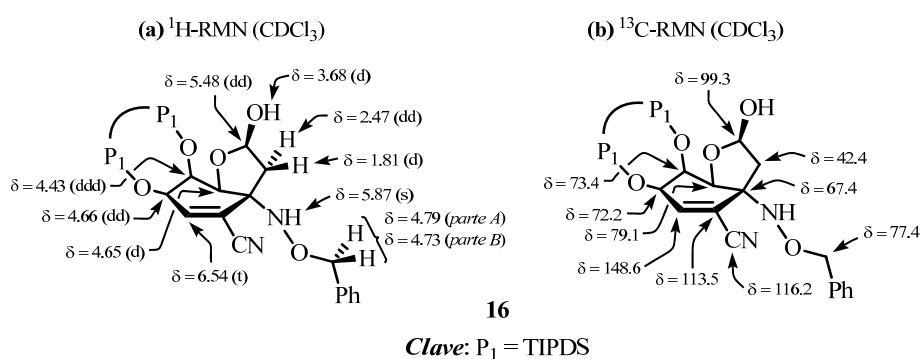


Figura 2.14. Selección de datos espectroscópicos del hemiacetal **16**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un triplete centrado a 6.54 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.9$ Hz que fue asignada al protón H-7, mientras que el doble doblete ($J = 9.0, 5.4$ Hz) situado a 5.48 ppm se asignó al protón H-3. Por otro lado, el singlete ensanchado localizado a 5.87 ppm fue asignado al protón del grupo amino. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.79 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.73 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. La señal que aparece localizada a 4.66 ppm con apariencia de un doble doblete ($J = 2.4, 1.9$ Hz) fue asignada al protón H-8,

mientras que las señales asignadas a los protones H-1 y H-9 aparecen a 4.65 ppm como un doblete ($J = 3.0$ Hz) y a 4.43 ppm como un doblete de dobletes ($J = 3.0, 2.4, 1.9$ Hz), respectivamente. Por otra parte, la señal que se muestra como un doblete ($J = 9.0$ Hz) a 3.68 ppm se asignó al protón del hidroxilo (C-3)-OH. Finalmente, el doblete de dobletes situado a 2.47 ppm con dos constantes de acoplamiento ($J = 13.4, 5.4$ Hz) y el doblete localizado a 1.81 ppm que muestra una constante $J = 13.4$ Hz se atribuyeron a los protones H-4 y H-4', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 99.3 ppm que fue asignado al carbono C-3. Esta señal presenta un desplazamiento característico de carbonos hemiacetálicos. Además, se observó la aparición de dos nuevas señales a 148.6 y 113.5 ppm que fueron atribuidas a los carbonos C-7 y C-6, claro indicador de la formación de una insaturación entre dichas posiciones por eliminación de ácido bromhídrico. Por otro lado, se observaron el resto de señales de los carbonos del hemiacetal **16** a sus desplazamientos típicos, C-1 a 79.1 ppm, C-9 a 73.4 ppm, C-8 a 72.2 ppm, C-5 a 67.4 ppm y C-4 a 42.4 ppm. Por último, a 116.2 ppm se observó la señal asignable al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 543 ($M-17$)⁺ y 583 ($M+Na$)⁺ correspondientes al hemiacetal **16**.²¹ Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 543.2710 ($M-17+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2$, la cual coincide con la correspondiente al proceso de deshidratación de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, a 3448 cm^{-1} aparece una banda que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H del grupo hemiacetal. Además, en la

²¹ Cuando se realizaron los espectros de masas del hemiacetal **16**, se observó el pico m/z 543 ($M-17$)⁺ que fue asignado al pico resultante del proceso de deshidratación del hemiacetal **16**.

zona entre 1200 y 1000 cm^{-1} (1189, 1141, 1070, 1011 cm^{-1}) se muestran varias bandas asignadas a las vibraciones de tensión del enlace C-O del grupo hemiacetal. Por otro lado, también aparece una banda a 2233 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ^1H -RMN, se pudo determinar la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del hemiacetal **16**. Además, mediante estudio de los experimentos de RMN²² realizados, se determinaron tanto la locoselectividad de la reacción como la configuración relativa del nuevo centro estereogénico formado (C-3) (Figura 2.15).

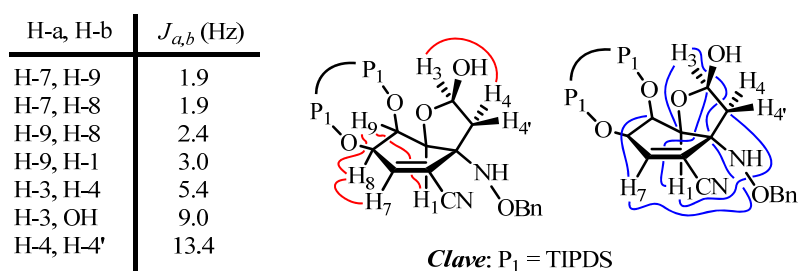


Figura 2.15. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) del hemiacetal **16**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.9$ Hz) entre el protón olefinico H-7 (6.54 ppm) y el protón H-9 (4.43 ppm), lo cual implica una disposición *ecuatorial* de este último, y por lo tanto, que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno es una semisilla 9H_1 . Además, en el espectro de HMBC se

²² La asignación estructural del hemiacetal **16** está apoyada tanto en técnicas de RMN monodimensionales (experimentos NOE), como en técnicas bidimensionales (HSQC, HMBC y COSY).

puede observar una correlación a tres enlaces²³ entre el protón H-1 (4.65 ppm) y los carbonos C-3 (99.3 ppm) y C-4 (42.4 ppm), hecho que pone de manifiesto la orientación *axial* de dicho protón por la cara β de la molécula y está de acuerdo con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del hemiacetal **16**.

Por otra parte, de la existencia de correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón H-1 (4.65 ppm) y el carbono C-3 (99.3 ppm) y entre el protón H-3 (5.48 ppm) y el carbono C-1 (79.1 ppm) se deduce que la ciclación intramolecular se ha producido con el hidroxilo (C-1)-OH, con el consiguiente reordenamiento del grupo protector TIPDS, y no con el hidroxilo (C-8)-OH, como *a priori* era previsible. Además, las correlaciones HMBC de los protones H-1 y H-3 con cada uno de los carbonos de las posiciones C-4 (42.4 ppm) y C-5 (67.4 ppm) están de acuerdo con la estructura propuesta.

Por otro lado, la configuración R^* del nuevo centro estereogénico formado (C-3) se determinó en base a la existencia de una constante de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ($J = 5.4$ Hz), junto con la ausencia de ella entre los protones H-3 y H-4' (claro indicador de un ángulo diedro cercano a 90° entre estos últimos),²⁴ además de la existencia de un NOE entre los protones H-3 y H-4.²⁵

²³ Todas las correlaciones HMBC a tres enlaces indicadas en la discusión del hemiacetal **16**, se refieren a núcleos que presentan ángulos diedros de 180° entre ellos, en los que el acoplamiento y por tanto la correlación son máximos.

²⁴ Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del hemiacetal **16**, sugieren la existencia de un enlace de hidrógeno entre el protón del hidroxilo (C-3)-OH y el oxígeno (C-9)-O que favorece la disposición adecuada de los protones H-3, H-4 y H-4' para la existencia de las constantes de acoplamiento observadas entre tales protones.

²⁵ Los protones H-4 y H-4' fueron asignados en base al desapantallamiento que la función nitrogenada (C-5)-N ejerce preferentemente sobre el protón H-4 y en base a las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-4 y el carbono C-6 y entre el protón H-4' y el carbono C-1 del hemiacetal **16**.

La asignación estructural del bromohemiacetal **45** se realizó en base a sus datos espectroscópicos (Figura 2.16).

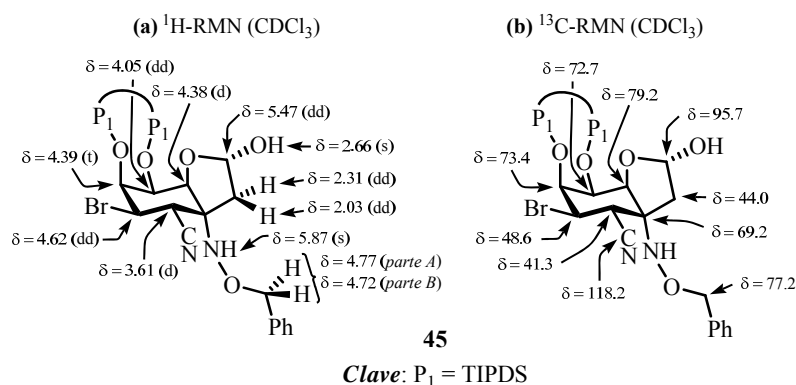


Figura 2.16. Selección de datos espectroscópicos del bromohemiacetal **45**.

En el espectro de ^1H -RMN realizado utilizando CDCl_3 como disolvente deuterado,²⁶ se observó la aparición de tres nuevas señales con apariencia de doble de doblete a 2.31 ppm ($J = 14.2, 5.2$ Hz), a 2.03 ppm ($J = 14.2, 2.8$ Hz) y a 5.47 ppm ($J = 5.2, 2.8$ Hz), las cuales fueron asignadas a los protones H-4, H-4' y H-3. Por otro lado, el doble doblete centrado a 4.62 ppm ($J = 11.7, 2.5$ Hz) fue asignado al protón H-7, mientras que el doblete localizado a 3.61 ppm ($J = 11.7$ Hz) se asignó al protón H-6. Además, el protón H-8 se muestra como un triplete ($J = 2.5$ Hz) centrado a 4.39 ppm. Por último, el protón H-1 se muestra como un doblete ($J = 3.5$ Hz) a 4.38 ppm mientras que el protón H-9 lo hace como un doble doblete ($J = 3.5, 2.5$ Hz) centrado a 4.05 ppm.

²⁶ Cuando se empleó C_6D_6 como disolvente deuterado, se observó una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 0.9$ Hz) entre los protones H-1 y H-8. Las constantes de acoplamiento de las demás señales fueron equivalentes a las obtenidas cuando se utilizó CDCl_3 como disolvente.

En el espectro de ^{13}C -RMN realizado utilizando CDCl_3 como disolvente,²⁷ se observó la aparición de dos singletes localizados a 48.6 y a 41.3 ppm que fueron asignados a los carbonos C-7 y C-6, respectivamente. Además, se observaron el resto de señales asignables a la estructura propuesta, apareciendo C-3 a 95.7 ppm, C-1 a 79.2 ppm, C-8 a 73.4 ppm, C-9 a 72.7 ppm, C-5 a 69.2 ppm y C-4 a 44.0 ppm. Por último, a 118.2 ppm se observó la señal asignable al carbono del grupo CN.²⁸

En el espectro de masas LRMS (API-ES^+) realizado, se observaron los picos m/z 561 ($\text{M}-81$)⁺, 625 ($\text{M}-17$)⁺ y 665 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al bromohemiacetal **45**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 665.1877 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{BrN}_2\text{NaO}_6\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta más un átomo sodio.²⁹

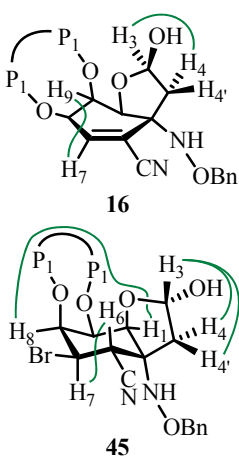
En el espectro de IR, a 3437 cm^{-1} aparece una banda que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H del grupo hemiacetal. Además, en la zona entre 1200 y 1000 cm^{-1} (1196 , 1162 , 1126 , 1061 cm^{-1}) se muestran varias bandas asignadas a las vibraciones de tensión del enlace C-O del grupo hemiacetal. Por otro lado, también aparece una banda a 2248 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

²⁷ Los desplazamientos químicos de las señales de ^{13}C obtenidas cuando el experimento de RMN se registró utilizando C_6D_6 como disolvente deuterado fueron similares a los obtenidos cuando se utilizó CDCl_3 como disolvente.

²⁸ Comparando los espectros de ^{13}C -RMN del bromohemiacetal **45** y del hemiacetal **16** se observa que el desplazamiento químico de las señales asignadas a los carbonos del 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano apenas varía, hecho del que se deduce que ambos compuestos presentan el mismo tipo de bicyclo (Figura 2.17).

²⁹ En los espectros de masas realizados LRMS (API-ES^+) y HRMS (ESI^+), se observó la existencia de dos picos moleculares con intensidad 1:1 y dos unidades de diferencia (m/z 623 y 625 y m/z 663.1892 y 665.1877, respectivamente) asignables a los isotómeros del bromohemiacetal **45**.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano del bromohemiacetal **45** y la configuración relativa del nuevo centro estereogénico formado (C-3) (Figura 2.17).

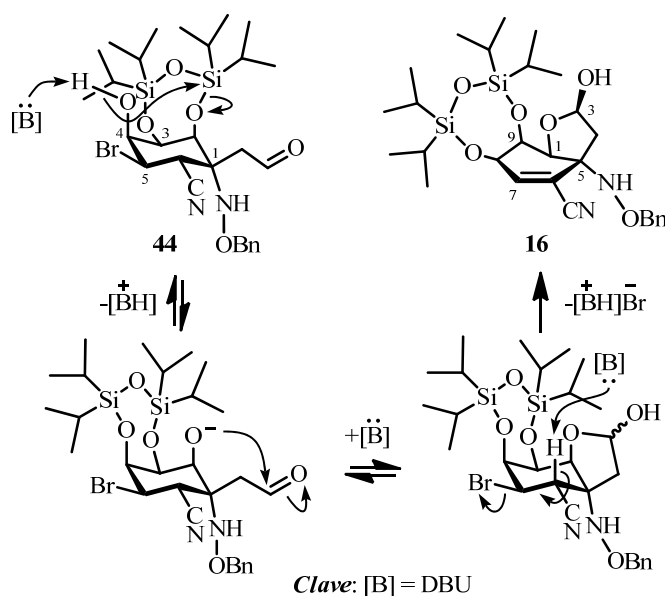
H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz) 16 (CD ₃ Cl)	$J_{a,b}$ (Hz) 45 (CD ₃ Cl)	$J_{a,b}$ (Hz) 45 (C ₆ D ₆)		¹³ C-RMN	δ (ppm) 16 (CD ₃ Cl)	δ (ppm) 45 (CD ₃ Cl)
H-7, H-6	---	11.7	11.8		C-1	79.1	79.2
H-7, H-9	1.9	---	---		C-3	99.3	95.7
H-7, H-8	1.9	2.5	2.6		C-4	42.4	44.0
H-1, H-8	---	---	0.9		C-5	67.4	69.2
H-9, H-8	2.4	2.5	2.6		C-6	113.5	41.3
H-9, H-1	3.0	3.5	3.7		C-7	148.6	48.6
H-3, H-4	5.4	5.2	5.7		C-8	72.2	73.4
H-3, H-4'	---	2.8	3.0		C-9	73.4	72.2
H-3, OH	9.0	---	---				
H-4, H-4'	13.4	14.2	14.2				

Clave: P₁ = TIPDS

Figura 2.17. Relación de constantes de acoplamiento, acoplamientos más significativos (en color verde) y desplazamiento químico de los carbonos del esqueleto bicíclico de los hemiacetales **16** y **45**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 0.9$ Hz) entre el protón H-1 (4.21 ppm) y el protón H-8 (4.18 ppm) cuando se empleó C₆D₆ como disolvente, implica una disposición *ecuatorial* de ambos por la cara β de la molécula, y por tanto, una conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexano tipo silla ⁸C₅. Por otra parte, y asumiendo que la configuración relativa de los estereocentros C-7(R^{*}) y C-6(R^{*}) del bromohemiacetal **45** es la misma que la de su precursor, la existencia de una constante de acoplamiento ($J_{anti} = 11.8$ Hz) entre los protones H-6 y H-7 indica una disposición *anti* entre ambos protones, lo cual está de acuerdo con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexano.

Por otra parte, la configuración S^* del estereocentro C-3 del bromohemiacetal **45** se determinó en base a la existencia de las constantes de acoplamiento entre el protón H-3 y los protones H-4 ($J = 5.2$ Hz) y H-4' ($J = 2.8$ Hz),³⁰ evidencia clara del cambio configuracional de dicho centro estereogénico respecto al hemiacetal **16**.³¹ Además, la variación del desplazamiento químico en el espectro de ^{13}C -RMN de la señal asignada al carbono C-3 del hemiacetal **16** y el bromohemiacetal **45** ($\Delta\delta_{\text{C}3} = 3.6$ ppm) está de acuerdo con el cambio configuracional propuesto entre ambos compuestos.

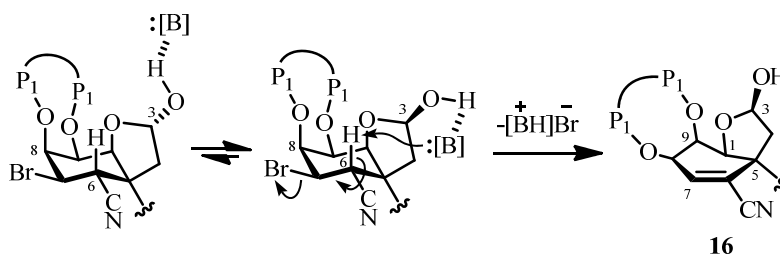


Esquema 2.10. Propuesta mecanística para la formación del hemiacetal **16**.

³⁰ Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del bromohemiacetal **45**, sugieren la existencia de un enlace de hidrógeno entre el protón del hidroxilo (C-3)-OH y el nitrógeno (C-5)-N que favorece la disposición adecuada de los protones H-3, H-4 y H-4' para la existencia de las constantes de acoplamiento observadas entre tales protones.

³¹ Como ya se demostró para el caso del hemiacetal **16**, cuando el estereocentro C-3 presenta una configuración R^* únicamente se acoplan los protones H-3 y H-4.

Para explicar la formación del hemiacetal **16** se propone el mecanismo indicado en el Esquema 2.10. El proceso se iniciaría con la abstracción del protón del hidroxilo (C-4)-OH del bromoaminoaldehído **44**. De esta manera, el hidroxilo *axial* (C-4)-OH actuaría como nucleófilo provocando así la sustitución sobre el silicio (C-2)-O-Si.³² Seguidamente, el alcóxido generado sobre el oxígeno (C-2)-O⁻ mediante un proceso de adición por ambas caras del aldehído,³³ provocaría una ciclación intramolecular *5-exo-trig*, proceso favorecido según las reglas de Baldwin.³⁴



Esquema 2.11. Propuesta mecanística de la eliminación para la formación del hemiacetal **16**.

La posible formación de un enlace de hidrógeno entre el hidroxilo hemiacetalítico cuando la configuración del estereocentro C-3 del intermedio 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano formado es R^* , haría posible el acercamiento de la base por el lado *este* de la molécula promoviendo la abstracción del protón ácido H-6 con la consiguiente eliminación del bromo situado sobre el carbono C-7 formándose así el hemiacetal **16** (Esquema 2.11).

³² Como ejemplo de isomerización del grupo protector TIPDS en medio ácido, ver: Ziegler, T.; Dettmann, R.; Bien, F.; Jurisch, C. *Trends Org. Chem.* **1997**, 6, 91-100.

³³ La libre rotación del resto 2-oxoetilo permitiría el acercamiento del alcóxido (C-2)-O⁻ tanto por la cara *Re* como por la *Si* del aldehído, lo cual explica la configuración del estereocentro C-3(R^*) y C-3(S^*) obtenida en los hemiacetales **16** y **45**, respectivamente.

³⁴ Para una revisión de las reglas de Baldwin, ver: (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734-736; (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3746-3852.

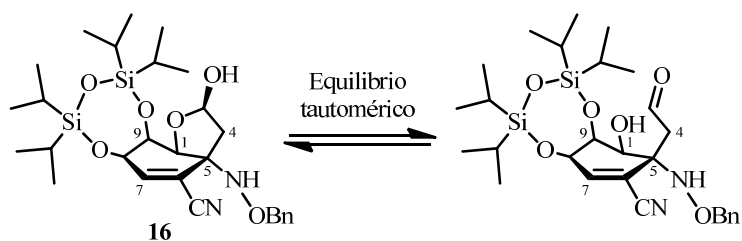
En resumen, mediante la ciclación intramolecular del bromoaminoaldehído **44** se ha conseguido la formación de un puente entre las futuras posiciones C-8 y C-8a de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**), que en etapas posteriores permita la formación del ortoéster característico de la tetrodotoxina. Además, también se ha conseguido la formación de un sustrato α,β -insaturado que posteriormente, permitirá la oxidación del carbono C-5 mediante una adición $A_{1,4}$ del nucleófilos oxigenados.

2.3.2. Preparación del *N,O*-acetal **46**

Con objeto de incorporar el hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol en este momento de la síntesis, se intentó funcionalizar el carbono C-4 del hemiacetal **16**. En la bibliografía, existe un método general para la introducción de un hidroxilo en α a un hemiacetal consistente en la activación y eliminación del hidroxilo hemiacetalico y posterior oxidación del enoléter resultante.³⁵ Debido a los pobres rendimientos descritos en la literatura cuando se emplea este procedimiento, en nuestro grupo de investigación nos planteamos un cambio de táctica sintética, que consistió en aprovechar un posible equilibrio tautomérico (Esquema 2.12) entre el hemiacetal del compuesto **16** y su correspondiente hidroxialdehído utilizando el procedimiento descrito por Tomkinson y col.³⁶ para la α benzoilación de compuestos carbonílicos.

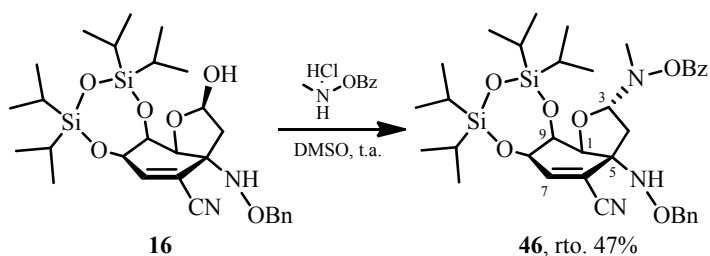
³⁵ Lang'at-Thoruwa, C.; Kirby, G. C.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D. C.; Watt, R. A.; Wright, C. W. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1486-1489.

³⁶ Beshara, C. S.; Hall, A.; Jenkins, R. L.; Jones, K. L.; Jones, T. C.; Killeen, N. M.; Taylor, P. H.; Thomas, S. P.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5729-5732.



Esquema 2.12. Equilibrio tautomérico propuesto para el hemiacetal **16**.

El tratamiento del hemiacetal **16** con el clorhidrato de *O*-benzoil-*N*-metil-*N*-hidroxilamina, utilizando DMSO como disolvente y tras dos días y medio de reacción, condujo a la formación del *N,O*-acetal **46** con un 47% de rendimiento tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.13).



Esquema 2.13. Condiciones de reacción para la preparación del *N,O*-acetal **46**.

La asignación estructural del *N,O*-acetal **46** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.18).

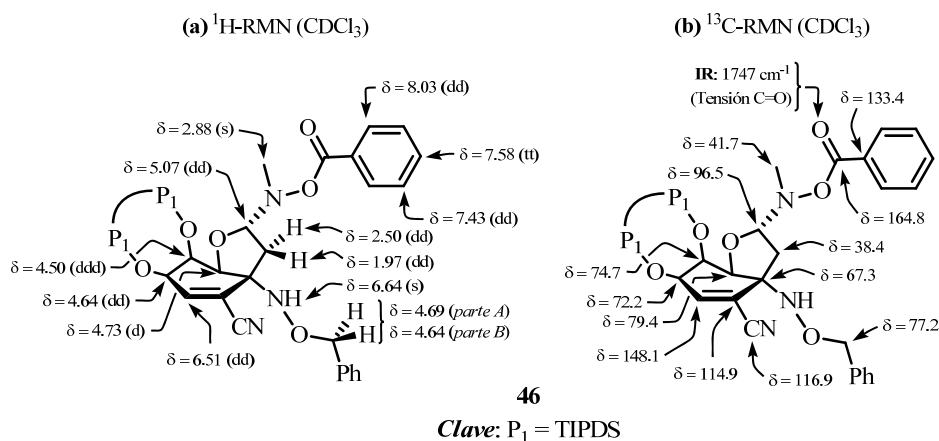


Figura 2.18. Selección de datos espectroscópicos del *N,O*-acetal 46.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de las señales asignadas al grupo NMeOBz introducido. En concreto, las señales con apariencia de dos dobles dobletes a 8.03 ppm (2H, $J = 8.2, 1.2$ Hz) y 7.43 ppm (2H, $J = 8.2, 7.8$ Hz) fueron asignadas a los protones *orto* y *meta*, respectivamente, del anillo aromático del grupo benzoato, mientras que el triplete de triplete que aparece a 7.58 ppm (1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz) fue asignado al protón *para*. Además, el singlete centrado a 2.88 ppm que integra para tres protones fue asignado a los protones metílicos de dicho grupo. Por otro lado, el protón del grupo NH se muestra como un singlete ensanchado a 6.64 ppm. El doble doblete situado a 6.51 ppm ($J = 1.9, 1.6$ Hz) fue asignado al protón olefínico H-7. Por otra parte, la señal con apariencia de doble doblete centrada a 5.07 ppm ($J = 7.8, 2.7$ Hz) se asignó al protón acetálico H-3. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.69 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.64 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Las señales localizadas a 4.73 ppm como un doblete ($J = 3.1$ Hz) y a 4.50 ppm como un doble doblete de dobletes ($J = 3.1, 2.3, 1.6$ Hz) fueron asignadas a los protones H-1 y H-9, respectivamente, mientras que el doble doblete localizado a 4.64 ppm ($J = 2.3, 1.9$ Hz) fue asignado al protón H-8.

Finalmente, los dobles dobletes localizados a 2.50 ppm ($J = 14.0, 7.8$ Hz) y 1.97 ppm ($J = 14.0, 2.7$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4'.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de las nuevas señales asignadas al grupo NMeOBz introducido en la posición C-3. El carbono metílico se muestra 41.7 ppm, mientras que las únicas señales distinguibles del grupo benzoato son las asignadas al carbono cuaternario del anillo aromático y al carbono carbonílico, las cuales se muestran a 133.4 y 164.8 ppm, respectivamente.³⁷ Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 148.1 ppm, C-6 a 114.9 ppm, C-3 a 96.5 ppm, C-1 a 79.4 ppm, C-9 a 74.7 ppm, C-8 a 72.2 ppm, C-5 a 67.3 ppm y C-4 a 38.4 ppm. Por último, se observó una señal a 116.9 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 543 ($M-150$)⁺, 693 ($M+H$)⁺ y 716 ($M+Na$)⁺ correspondientes al *N,O*-acetal **46**.³⁸

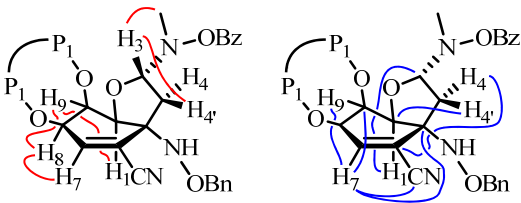
En el espectro de IR, se observó la aparición a 1747 cm^{-1} de la banda asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo benzoato del *N,O*-acetal **46**. Por otro lado, también se observó una banda a 2225 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C≡N.

Tanto la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno como la configuración relativa del centro estereogénico C-3 del *N,O*-acetal **46**, fueron determinadas mediante el análisis de las constantes de acoplamiento así como de los experimentos HMBC y NOESY (Figura 2.19).

³⁷ Las señales asignables al resto de los carbonos del grupo -OBz aparecen junto con las señales asignables a los carbonos aromáticos del grupo bencilo, no siendo posible su distinción.

³⁸ El pico m/z 543 ($M-150$)⁺ fue asignado a la pérdida del grupo -NMeOBz del *N,O*-acetal **46**.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.6
H-7, H-8	1.9
H-9, H-8	2.3
H-9, H-1	3.1
H-3, H-4	7.8
H-3, H-4'	2.7
H-4, H-4'	14.0



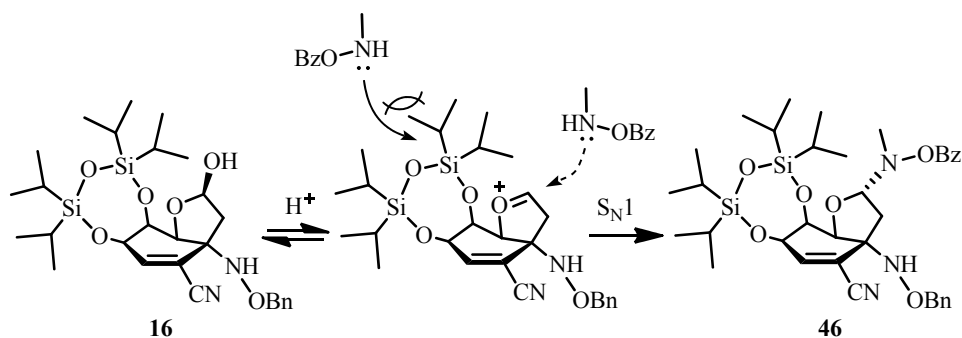
Clave: P₁ = TIPDS

Figura 2.19. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) del *N,O*-acetal **46**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.6$ Hz) entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9 implica una disposición *ecuatorial* de este último, de lo cual se deduce que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno es una semisilla 9H_1 . Además, la correlación HMBC encontrada entre el protón H-7 y el carbono C-9 junto con la correlación entre H-9 y C-7, hacen pensar en una disposición *ecuatorial* de ambos protones. Por otro lado, la correlación HMBC entre el protón H-1 y el carbono C-3 implica una disposición *axial* del protón H-1 por la cara β de la molécula. Así, los datos mostrados, junto con los NOEs exhibidos en la Figura 2.19, apoyan la conformación del anillo de ciclohexeno propuesta para el *N,O*-acetal **46**.

Por otra parte, la inversión configuracional del centro estereogénico C-3(S^*), se determinó en base a la existencia tanto de las dos constantes de acoplamiento entre el protón H-3 y los protones H-4 ($J = 7.8$ Hz) y H-4' ($J = 2.7$ Hz), como de la existencia de una constante de acoplamiento *gem* entre los protones H-4 y H-4' con un valor $J_{gem} = 14.0$ Hz.³⁹

³⁹ Como regla general, se ha observado que los compuestos con una estructura bicíclica [4.3.0]nonano que dispongan el sustituyente situado sobre el carbono C-3 hacia delante según su representación gráfica, presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} \leq 14.0$ Hz entre H-4 y H-4', en contra de los que lo dispongan hacia atrás los cuales presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} > 14.0$ Hz entre H-4 y H-4'. Por otra parte, en los primeros



Esquema 2.14. Propuesta mecanística para la formación del *N,O*-acetal **46**.

El intento de funcionalizar la posición C-4 del hemiacetal **16** con objeto de introducir el futuro hidroxilo de la posición C-9 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-**2b**) mediante el procedimiento propuesto por Tomkinson y col. resultó fallido. Posiblemente, la ausencia del equilibrio tautomérico citado anteriormente (Esquema 2.12) condujo a la sustitución del hidroxilo hemiacetalico del compuesto **16** dando lugar al *N,O*-acetal **46**. Según la propuesta mecanística (Esquema 2.14), la sustitución se produce mediante un proceso S_N1 (favorecido tanto por el disolvente utilizado como por la formación del catión oxonio)⁴⁰ con inversión de la configuración del carbono C-3(*R*^{*}) del hemiacetal **16**, en el que el oxígeno *axial* (C-9)-O junto con el grupo protector TIPDS ejercen un impedimento estérico por el lado *oeste* de la molécula tal que impide la aproximación del nucleófilo por ese lado.

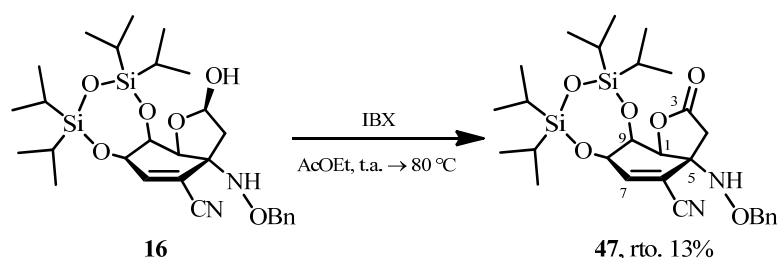
el protón H-3 únicamente se acopla con el protón H-4, mientras que en los segundos el protón H-3 se acopla tanto con H-4 como con H-4'.

⁴⁰ Cuando se realizó el espectro de masas LRMS (*API-ES*)⁺ del hemiacetal **16**, se observó el pico *m/z* 543 (*M*-17)⁺ que fue asignado al pico resultante de su proceso de deshidratación. De esta manera, se pone de manifiesto la facilidad para la formación del catión oxonio propuesto, que dará lugar al *N,O*-acetal **46**.

2.3.3. Preparación de la aminolactona 47

La oxidación de la funcionalidad hemiacetal del compuesto **16** permitirá sintetizar la lactona, a partir de la cual sea posible la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol.

En la bibliografía, existen numerosos procedimientos para la síntesis de lactonas a partir de hemiacetales cíclicos. Entre ellos cabe destacar la utilización de oxidantes basados en cromo como $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$,⁴¹ PCC⁴² y PDC;⁴³ basados en rutenio como $n\text{-Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-/\text{NMO}$;⁴⁴ basados en plata como Ag_2CO_3 ⁴⁵ y basados en yodo como el reactivo de Dess-Martin.⁴⁶ En nuestro caso, se eligió la utilización de IBX como reactivo oxidante debido a la amplia experiencia adquirida en nuestro grupo de investigación en la utilización de este reactivo.



Esquema 2.15. Condiciones de reacción para la preparación del aminolactona **47**.

El tratamiento del hemiacetal **16** con IBX⁴⁷ a 80 °C empleando AcOEt como disolvente durante una hora y media, condujo a la formación de la

⁴¹ Hatanaka, M.; Nitta, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 69-72.

⁴² Hanessian, S.; Kothakonda, K. K. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 801-811.

⁴³ Gaich, T.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 452-453.

⁴⁴ ElAzab, A. S.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **2002**, 56, 39-43.

⁴⁵ Mehta, G.; Shinde, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8297-8300.

⁴⁶ Salame, R.; Gravel, E.; Retailleau, P.; Poupon, E. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2522-2528.

⁴⁷ Para la preparación del reactivo de yodo hipervalente, IBX, ver: Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

aminolactona **47** con un 13% de rendimiento tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.15).⁴⁸

La elucidación estructural de la aminolactona **47** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.20).

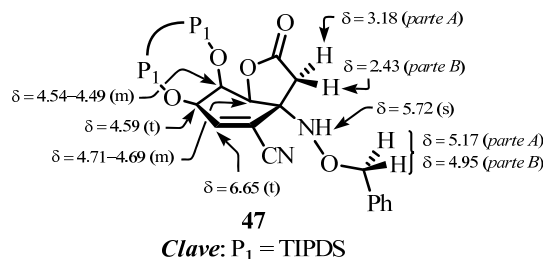
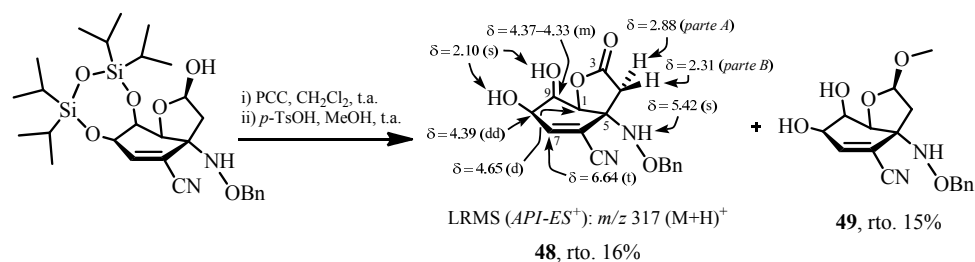


Figura 2.20. Selección de datos espectroscópicos de la aminolactona **47**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observó un fuerte desapantallamiento de las señales que aparecen a 3.18 y 2.43 ppm que fueron asignadas a la parte *A* y a la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 15.6$ Hz) formado por los protones H-4 y H-4'.⁴⁹ La señal que aparece localizada a 6.65 ppm con apariencia de un triplete ($J = 1.7$ Hz) fue asignada al protón olefínico H-7, mientras que el protón del grupo NH se

⁴⁸ La oxidación de la posición C-3 del hemiacetal **16** utilizando PCC como oxidante y posterior desprotección en medio ácido del grupo protector TIPDS, condujo a la formación de la dihidroxilactona **48** con bajo rendimiento (rto. 16%) y el acetal mixto **49** (rto. 15%), tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica.



Para la preparación del acetal mixto **49** ver el apartado 2.4.1. del presente capítulo.

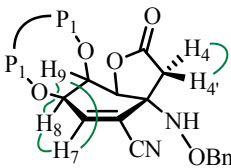
⁴⁹ Las señales asignadas a los protones H-4 y H-4' del hemiacetal **16** aparecen a 2.47 y 1.81 ppm, respectivamente.

muestra como un singlete ensanchado centrado a 5.72 ppm. El sistema *AB* cuya parte *A* se muestra a 5.17 ppm ($J_{AB} = 9.8$ Hz) y cuya parte *B* aparece localizada a 4.95 ppm ($J_{AB} = 9.8$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, el triplete centrado a 4.59 ppm ($J = 1.7$ Hz) se asignó a protón H-8. Finalmente, los dos multipletes localizados entre 4.71-4.96 y 4.54-4.49 ppm fueron asignados a los protones H-1 y H-9, respectivamente.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 559 ($M+H$)⁺ y 581 ($M+Na$)⁺ correspondientes a la aminolactona **47**.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno de la aminolactona **47** (Figura 2.21).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.7
H-7, H-8	1.7
H-8, H-9	1.7
H-4, H-4'	15.6



Clave: P₁ = TIPDS

Figura 2.21. Relación de constantes de acoplamiento de la aminolactona **47**.

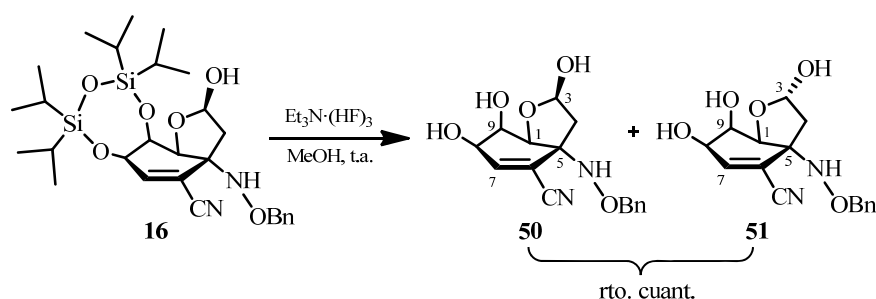
La constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.7$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 evidencia la orientación *ecuatorial* de este último, lo cual implica una conformación mayoritaria del anillo de seis miembros tipo semisilla ⁹H₁. Por otro lado, el valor de la constante *geminal* entre los protones H-4 y H-4' ($J_{AB} = 15.6$ Hz) coincide el valor de las constantes encontradas en la bibliografía para lactonas cíclicas similares.⁵⁰

⁵⁰ Olejniczak, T.; Boratyński, F.; Białońska, A. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 6071-6081.

Mediante la síntesis de la aminolactona **47**, se ha conseguido el acceso a un nuevo tipo de compuestos a través de los cuales se podría introducir de una manera rápida y sencilla⁵¹ el hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol.

2.3.4. Preparación de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**

La desprotección del sililéter cíclico, TIPDS, del hemiacetal **16** por su tratamiento con $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ a temperatura ambiente utilizando MeOH como disolvente, condujo a la formación de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**⁵² en una proporción 1.4:1⁵³ con un rendimiento cuantitativo, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.16).



Esquema 2.16. Condiciones de reacción para la desprotección del sililéter cíclico (TIPDS) del hemiacetal **16**.

⁵¹ Como ejemplo para la introducción de un hidroxilo en α a una lactona cíclica, ver: Anderson, J. C.; Ley, S. V.; Santafianos, D.; Sheppard, R. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6813-6850.

⁵² Los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** no son separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

⁵³ La proporción de los aminohemiacetales epímeros en la posición C-3 **50** y **51** se determinó por la comparación de las integrales de las señales asignadas a los protones H-4' de ambos compuestos.

La asignación estructural de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.22).

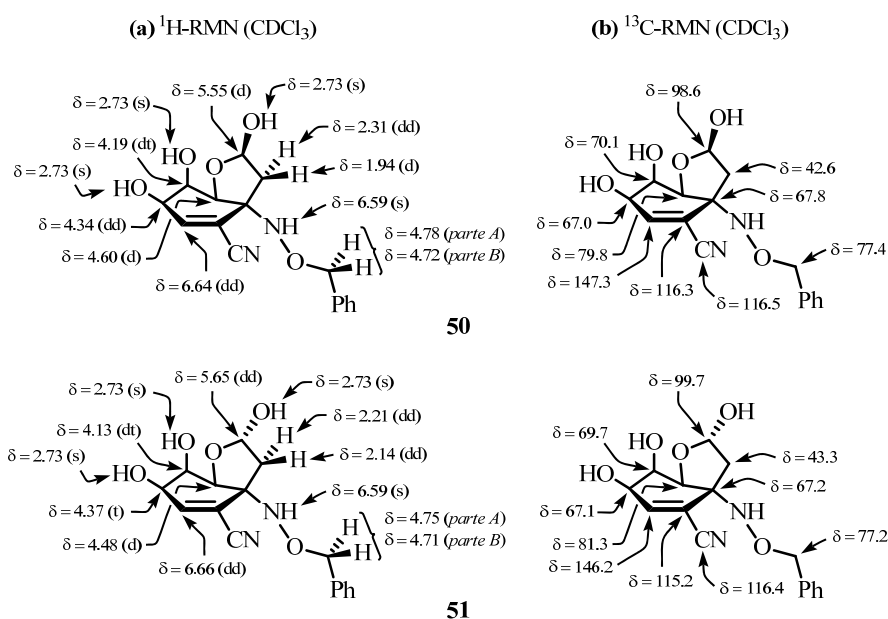


Figura 2.22. Selección de datos espectroscópicos de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales asignables a los aminohemiacetales **50** y **51**. Para una mayor facilidad en el seguimiento en la discusión, se describirán por separado las señales asignables a ambos productos.

Por un lado, en el espectro de ^1H -RMN del (3*R*^{*})-aminohemiacetal **50** se observó un doblete (J = 2.3, 1.3 Hz) situado a 6.64 ppm que integra para un protón fue asignado al protón olefinico H-7. El singlete ensanchado localizado a 6.59 ppm fue asignado al protón del grupo amino. La señal centrada a 5.55 ppm con apariencia de doblete (J = 5.1 Hz) fue asignada al protón hemiacetálico H-3. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.78 ppm (J_{AB} = 11.6 Hz) y cuya parte B se muestra a 4.72 ppm (J_{AB} = 11.6 Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por

otro lado, el doblete con una constante de acoplamiento de $J = 3.3$ Hz, centrado a 4.60 ppm fue asignado al protón H-1, mientras que el doble triplete ($J = 3.3, 1.3$ Hz), que integra para un protón, localizado a 4.19 ppm se asignó al protón H-9. Además, el doble doblete ($J = 3.3, 2.3$ Hz) situado a 4.34 ppm se asignó al protón H-8. Los protones de los tres hidroxilos se muestran como un singlete muy ensanchado a 2.73 ppm. Finalmente, el doble doblete situado a 2.31 ppm ($J = 13.8, 5.1$ Hz) se asignó al protón H-4, mientras que la señal con apariencia de doblete centrada a 1.94 ppm ($J = 13.8$ Hz) fue asignada al protón H-4'.

El espectro de ^{13}C -RMN del (3*R**)-aminohemiacetal **50** se conservan todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 147.3 pm, C-6 a 116.3 ppm, C-3 a 98.6 ppm, C-1 a 79.8 ppm, C-9 a 70.1 ppm, C-5 a 67.8 ppm, C-8 a 67.0 ppm y C-4 a 42.6 ppm. Por último, se observó una señal a 116.5 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN del (3*S**)-aminohemiacetal **51** se observó un doble doblete centrado a 6.66 ppm ($J = 3.2, 1.2$ Hz) que integra para un protón fue asignado al protón olefínico H-7. Además, el singlete ensanchado localizado a 6.59 ppm fue asignado al protón del grupo amino. La señal centrada a 5.65 ppm con apariencia de doble doblete ($J = 5.8, 3.9$ Hz) fue asignada al protón hemiacetálico H-3. A 4.75 y 4.71 ppm aparece la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 11.7$ Hz) asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, el doblete centrado a 4.48 ppm ($J = 3.2$ Hz) fue asignado al protón H-1, mientras que la señal con apariencia de doble triplete ($J = 3.2, 1.2$ Hz) situada a 4.13 ppm se asignó al protón H-9. Además, el triplete localizado a 4.37 ppm ($J = 3.2$ Hz) se asignó al protón H-8. Los protones de los tres hidroxilos se muestran como un singlete muy ensanchado a 2.73 ppm. Por último, los dos dobles dobletes centrados a 2.21 ppm ($J = 14.5, 5.8$ Hz) y a 2.14 ppm ($J = 14.5, 3.9$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN del (3*S*^{*})-aminohemiacetal **51**, se observaron todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 146.2 ppm, C-6 a 115.2 ppm, C-3 a 98.7 ppm, C-1 a 81.3 ppm, C-9 a 69.7 ppm, C-5 a 67.2 ppm, C-8 a 67.1 ppm y C-4 a 43.3 ppm. Por último, se observó una señal a 116.4 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado a la mezcla de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**, se observaron los picos m/z 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 341 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ concordantes con las estructuras propuestas.⁵⁴ Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 341.1110 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5$, la cual coincide con la de las estructuras propuestas más un átomo de sodio, respectivamente.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3401 cm^{-1} de una banda muy ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H tanto del grupo hemiacetal como de los hidroxilos de las posiciones C-6 y C-7 de los compuestos **50** y **51**. Finalmente, se observó una banda a 2226 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como del experimento de HMBC realizado, se determinó tanto la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno, como la configuración relativa del centro estereogénico C-3 para cada uno de los 3-*epi*-aminohemiacetales formados (Figura 2.23).

⁵⁴ En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observó el pico m/z 301 ($\text{M}-17$)⁺ que fue asignado al proceso de deshidratación de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

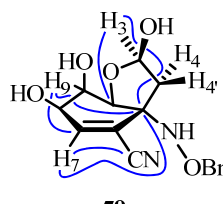
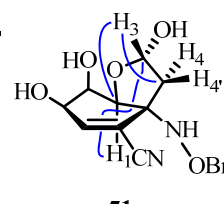
	H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)	$J_{a,b}$ (Hz)
		50	51
 50	H-7, H-9	1.3	1.2
	H-7, H-8	2.3	3.2
	H-9, H-8	3.3	3.2
	H-9, H-1	3.3	3.2
	H-3, H-4	5.1	5.8
	H-3, H-4'	---	3.9
	H-4, H-4'	13.8	14.5
 51			

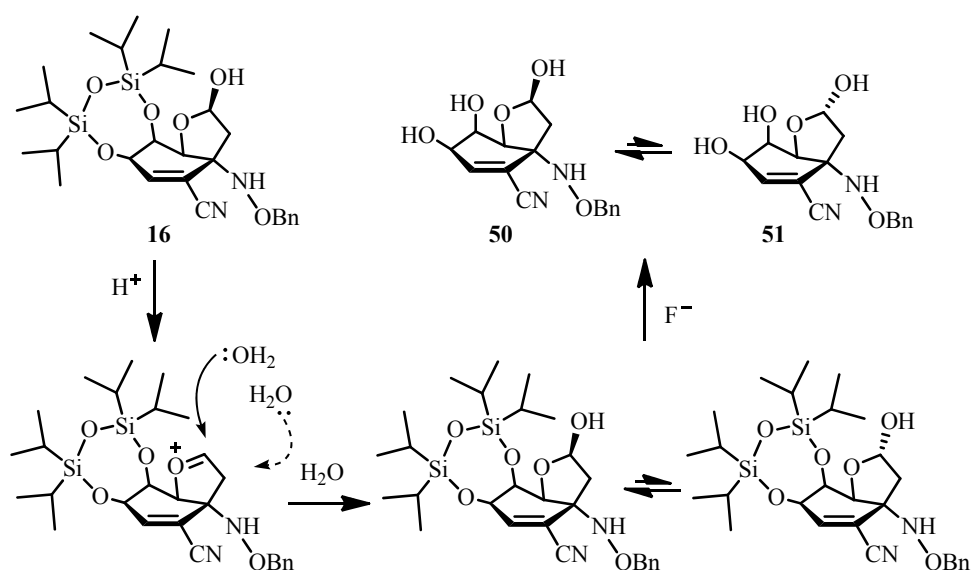
Figura 2.23. Relación de constantes de acoplamiento y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

En el caso del (3*R*)-aminohemiacetal **50**, la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.3$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9, además de la correlación HMBC a tres enlaces entre H-9 y C-7, implica una disposición *ecuatorial* del protón H-9 y por consiguiente que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno es una semisilla 9H_1 . Además, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-9 y el carbono C-5 confirma la orientación *ecuatorial* de H-9 y por tanto la conformación propuesta.

Por otro lado, del análisis del espectro de ^1H -RMN del (3*S*)-aminohemiacetal **51** se dedujo la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.2$ Hz) entre el protón H-7 y el protón H-9, lo cual y al igual que en el caso de aminohemiacetal **50**, implica una disposición *ecuatorial* de H-9 y por tanto que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno es semisilla 9H_1 . Por otro lado, la correlación HMBC a tres enlaces entre H-1 y C-3 implica una orientación *axial* del protón H-1, hecho que corrobora la conformación propuesta.

La respectiva configuración R^* y S^* del estereocentro C-3 de los aminohemiacetales **50** y **51** fue determinada en base a las constantes de acoplamiento existentes entre los protones unidos directamente a las posiciones

C-3 y C-4.⁵⁵ La existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 ($J = 5.1$ Hz) junto con la ausencia de ésta entre H-3 y H-4', además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 13.8 \leq 14.0$ Hz) entre los protones H-4 y H-4' implica una configuración C-3(R^*), como sucede en el caso del aminohemiacetal **50**. Por el contrario, la existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 ($J = 5.8$ Hz) y entre H-3 y H-4' ($J = 3.9$ Hz), además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 14.5 > 14.0$ Hz) entre los protones unidos al carbono C-4 implica una configuración C-3(S^*), como sucede en el caso del aminohemiacetal **51**.



Esquema 2.17. Propuesta mecanística para la epimerización del centro estereogénico C-3 en medio ácido de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

Según la propuesta mecanística planteada en el Esquema 2.17, la diastereoselectividad observada en la reacción de desprotección del grupo TIPDS

⁵⁵ Los protones H-4 y H-4' fueron asignados en base al desapantallamiento que la función nitrogenada (C-5)-N ejerce preferentemente sobre el protón H-4 y en base a las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-4 y el carbono C-6 y entre el protón H-4' y el carbono C-1 de los aminohemiacetales **50** y **51**.

del hemiacetal **16** se puede explicar en base a la formación, en medio ácido de un catión oxonio,⁵⁶ el cual mediante la adición de agua, genera los correspondientes (3*R*)- y (3*S*)-hemiacetales. La posterior reacción de desprotección del grupo TIPDS conduce a la formación de una mezcla de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** en proporción (1.4:1). La diastereoselectividad observada, debido a las condiciones de control termodinámico bajo las que se lleva a cabo la reacción, estará gobernada por la estabilidad del producto final.

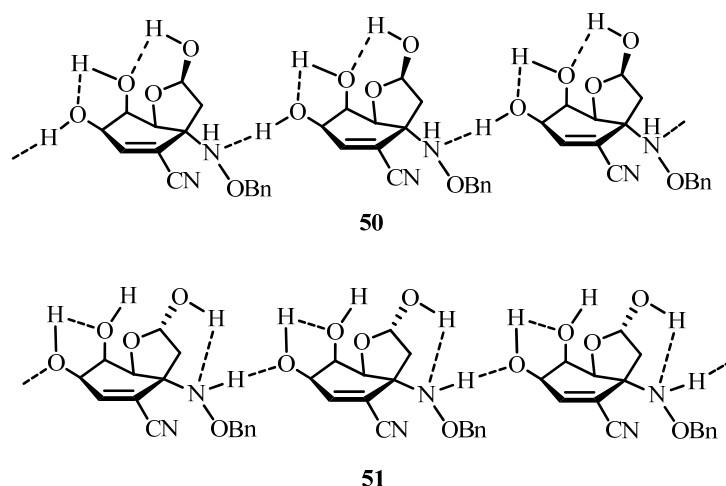


Figura 2.24. Red de enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares propuesta para los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

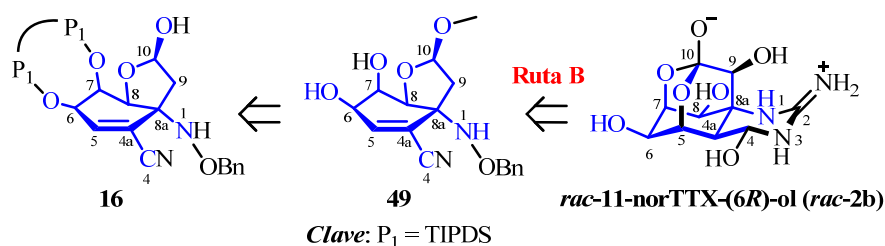
A la vista de los datos experimentales, dicha diastereoselectividad se puede explicar por la posible existencia de una red de enlaces de hidrógeno inter e

⁵⁶ Cuando se realizó el espectro de masas LRMS (*API-ES*)⁺ del hemiacetal **16**, se observó el pico m/z 543 ($M-17$)⁺ que fue asignado al pico resultante de su proceso de deshidratación. De esta manera, se pone de manifiesto la facilidad para la formación del catión oxonio propuesto en el Esquema 2.26.

intramoleculares que estabilice en mayor medida al (3*R*)-aminohemiacetal **50** que al (3*S*)-aminohemiacetal **51** (Figura 2.24).⁵⁷

2.4. Preparación y reactividad de las estructuras bicíclicas metoxi[4.3.0]noneno

Una vez sintetizada y estudiada la reactividad de la estructura bicíclica trioxadisililepano[4.3.0]noneno **16** nos planteamos la acetalización de su posición hemiacetálica para dar lugar a la estructura bicíclica metoxi[4.3.0]noneno **49** por su tratamiento con metanol en medio ácido. Los compuestos bicíclicos metoxi[4.3.0]nonano permitirá el estudio de la reactividad de las futuras posiciones C-6 y C-7 sin interferencia de la posición hemiacetálica (Esquema 2.18).



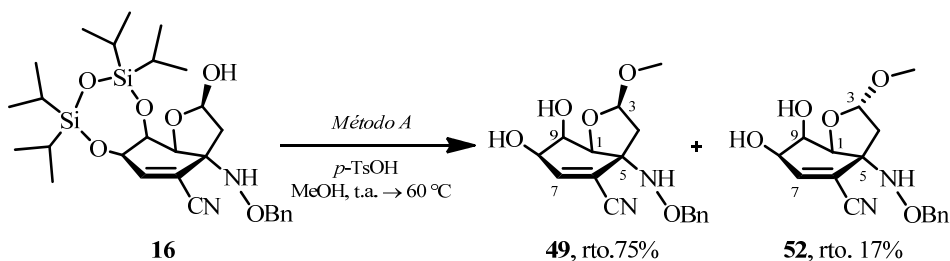
Esquema 2.18. Esquema retrosintético del acetal mixto **49** y su relación estructural con la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (*rac*-2b) (en color azul se muestra el esqueleto común).

2.4.1. Preparación del acetal mixto **49**

El procedimiento experimental empleado en el *Método A* consistió en la calefacción a 60 °C de una mezcla del hemiacetal **16** y una cantidad catalítica de

⁵⁷ Cuando los 3-*epi*-hemiacetales **50** y **51** fueron modelizados mediante el método semiempírico (PM3), el compuesto **50** resultó ser más estable que su epímero de la posición C-3 (E_T (**50**) = -95.4 Kcal/mol y E_T (**51**) = -89.7 Kcal/mol).

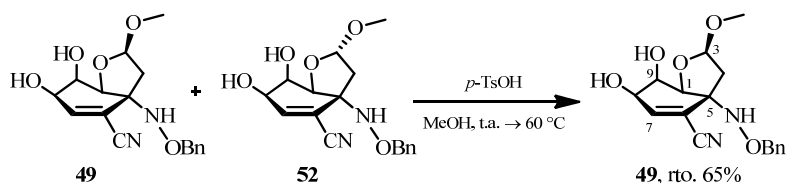
p-TsOH, utilizando MeOH como disolvente durante 40.5 horas. Tras completarse la reacción, el aislamiento y purificación cromatográfica condujo a la obtención de los acetales mixtos **49** y **52**⁵⁸ con un 75% y un 17% de rendimiento, respectivamente (Esquema 2.19).



Esquema 2.19. Condiciones de reacción utilizadas para la obtención de los acetales mixtos **49** y **52** empleando el *Método A*.

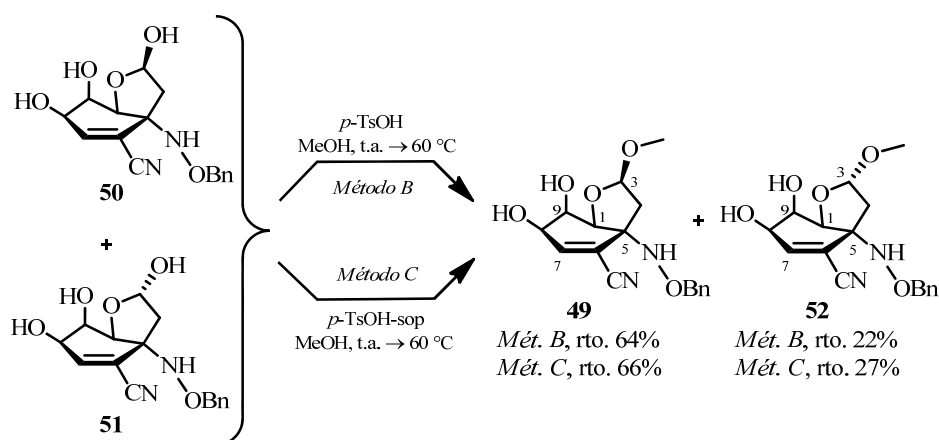
Por otro lado, cuando fueron los *Métodos B* y *C* los elegidos, el procedimiento experimental consistió en la calefacción a 60 °C de una mezcla de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** en proporción (1.5:1) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH⁵⁹, utilizando MeOH como disolvente durante 14 horas (*Método B*) y 24 horas (*Método C*). Tras completarse la reacción, el aislamiento y purificación cromatográfica condujo a la obtención de los acetales mixtos **49**

⁵⁸ El compuesto **49** también fue preparado a partir de una mezcla de los acetales mixtos **49** y **52** en proporción (1:7) por reacción de isomerización en medio ácido, empleando ácido *p*-TsOH y MeOH como disolvente.



⁵⁹ La diferencia entre los *Métodos B* y *C* para la preparación de los acetales mixtos **49** y **52**, consistió en la utilización de *p*-TsOH soportado en el *Método C*, mientras que en el *Método B* se utilizó *p*-TsOH no soportado.

(Método B, rto. 64% y Método C, rto. 66%) y **52** (Método B, rto. 22% y Método C, rto. 27%) (Esquema 2.20).



Esquema 2.20. Condiciones de reacción utilizadas para la obtención de los acetales mixtos **49** y **52** empleando los Métodos B y C.

entrada	Condiciones de reacción	Fuente ácida empleada	Producto de partida utilizado	Productos, rto ^a	
				49	52
1	Método A	p -TsOH	16	75%	17%
2	Método B	p -TsOH	Mezcla 50 y 51	64%	22%
	Método C	p -TsOH-soportado	Mezcla 50 y 51	66%	27%

^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 2.1. Condiciones de reacción y rendimientos de la isomerización de las de los hemiacetales **16**, **50** y **51**.

La asignación estructural del acetal mixto **49** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.25).

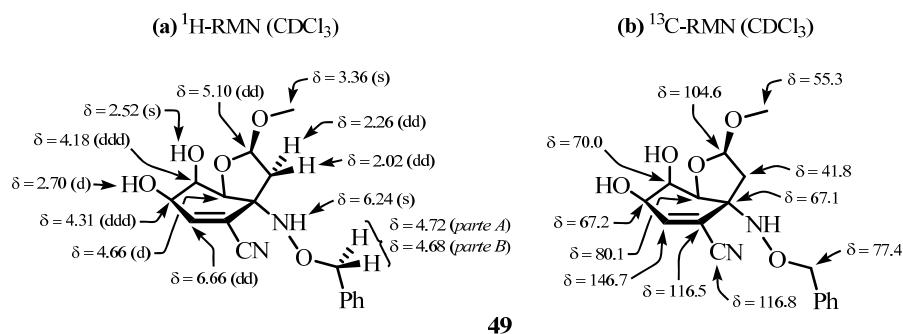


Figura 2.25. Selección de datos espectroscópicos del acetal mixto **49**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de un singlete centrado a 3.36 ppm que integra para tres protones y que fue asignado a los protones del grupo metoxilo unido al carbono C-3. La señal centrada a 6.66 ppm con apariencia de doble doblete ($J = 2.7, 1.0$ Hz) fue asignada al protón H-7. El singlete ensanchado localizado a 6.24 ppm se asignó al protón del grupo amino. Por otra parte, el doble doblete centrado a 5.10 ppm ($J = 5.2, 0.6$ Hz) fue asignado al protón H-3. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.72 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.68 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otro lado, el doblete situado a 4.66 ppm ($J = 3.5$ Hz) se asignó al protón H-1, mientras que los dos dobles doblete de dobletes localizados a 4.31 ppm ($J = 9.8, 3.0, 2.7$ Hz) y 4.18 ppm ($J = 3.5, 3.0, 1.0$ Hz) se asignaron a los protones H-8 y H-9, respectivamente. Además, los protones de los grupos hidroxilo situados en las posiciones C-8 y C-9 se muestran como un doblete ($J = 9.8$ Hz) y un singlete ensanchado a 2.70 y 2.52 ppm, respectivamente. Por último, los dobles dobletes localizados a 2.26 ppm ($J = 13.9, 5.2$ Hz) y 2.02 ppm ($J = 13.9, 0.6$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, se observó la aparición de una señal a 55.3 ppm que fue asignada al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura

bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 146.7 ppm, C-6 a 116.5 ppm, C-3 a 104.6 ppm, C-1 a 80.1 ppm, C-9 a 70.0 ppm, C-8 a 67.2 ppm, C-5 a 67.1 ppm y C-4 a 41.8 ppm. Por último, se observó una señal a 116.8 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al acetal mixto **49**, se observaron los picos m/z 333 ($M+H$)⁺ y 355 ($M+Na$)⁺ correspondientes a la estructura propuesta.⁶⁰ Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 355.1268 ($M+Na$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular C₁₇H₂₀N₂NaO₅, la cual coincide con la de la estructura propuesta más un átomo de sodio.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3437 cm⁻¹ de una banda muy ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H de los hidroxilos situados sobre los carbonos C-8 y C-9. Además, a 1034 cm⁻¹ aparece una banda aguda que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Finalmente, se observó una banda a 2225 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C≡N.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos HMBC, COSY y NOESY realizados, se determinó por un lado la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno y por otro la configuración relativa de la posición acetálica del compuesto **49** (Figura 2.26).

La existencia de un acoplamiento entre el protón (C-8)-OH (2.70 ppm) y H-8 (4.31 ppm) por un lado y la existencia de otro acoplamiento entre (C-9)-OH (2.52 ppm) y H-9 (4.19 ppm) por otro, confirma la estructura bicíclica [4.3.0]noneno propuesta para el acetal mixto **49** y descarta la formación de los

⁶⁰ En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observó el pico m/z 301 ($M-31$)⁺ que fue asignado a la pérdida de metanol del acetal mixto **49**.

posibles productos en los que mediante una ciclación intramolecular los hidroxilos de las posiciones C-8 y C-9 reaccionen con el centro acetálico.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.0
H-7, H-8	2.7
H-9, H-8	3.0
H-9, H-1	3.5
H-8, OH	9.8
H-3, H-4	5.2
H-3, H-4'	0.6
H-4, H-4'	13.9

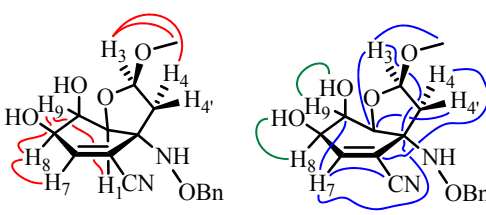


Figura 2.26. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (color rojo), correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del acetal mixto **49**.

Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN del acetal mixto **49** se observó la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.0$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9, lo cual implica una orientación *ecuatorial* de este último y por tanto una conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno tipo semisilla 9H_1 .

De la existencia de un NOE y una constante de acoplamiento ($J = 5.2$ Hz) entre los protones H-3 y H-4 por un lado, y de la ausencia de NOE y una constante de acoplamiento próxima a cero ($J = 0.6$ Hz) entre H-3 y H-4' por otro, se deduce la configuración R^* del centro estereogénico C-3 del acetal mixto **49**. Además, la existencia de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 13.9 \leq 14.0$ Hz) entre los protones H-4 y H-4' característica de la configuración C-3(R^*), corrobora la hipótesis propuesta.

La elucidación estructural del acetal mixto **52** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.27).

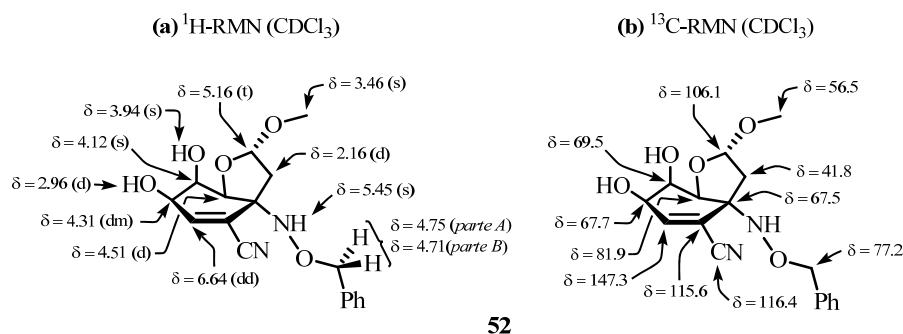


Figura 2.27. Selección de datos espectroscópicos del acetal mixto **52**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición a 3.46 ppm de una señal con apariencia de singlete, la cual integra para tres protones, que fue asignada a los protones del metoxilo unido a C-3. El doble doblete centrado a 6.64 ppm ($J = 2.4, 0.9$ Hz) se asignó al protón olefinico H-7. La señal que aparece como un singlete ensanchado a 5.45 ppm se asignó al protón del grupo amino. El triplete localizado a 5.16 ($J = 4.9$ Hz) fue asignado al protón H-3. Por otra parte, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.75 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.71 ppm ($J_{AB} = 11.7$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Las señales que aparecen como un doblete a 4.51 ppm ($J = 2.9$ Hz) y como un singlete a 4.12 ppm se asignaron a los protones H-1 y H-9, respectivamente, mientras que el doble multiplete situado a 4.31 ppm ($J = 10.6$ Hz) se asignó al protón H-8. El singlete centrado a 3.94 ppm y el doblete situado a 2.96 ppm ($J = 10.6$ Hz) fueron asignados a los protones de los hidroxilos (C-9)-OH y (C-8)-OH, respectivamente. Finalmente, el doblete que integra para dos protones centrado a 2.16 ppm ($J = 4.9$ Hz) fue asignado a los dos protones unidos a la posición C-4.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 56.5 ppm que fue asignada al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 147.3 ppm, C-6 a 115.6 ppm, C-3 a

106.1 ppm, C-1 a 81.9 ppm, C-9 a 69.5 ppm, C-8 a 67.7 ppm, C-5 a 67.5 ppm y C-4 a 41.8 ppm. Por último, se observó una señal a 116.5 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al acetal mixto **52**, se observaron los picos m/z 333 ($M+H$)⁺ y 355 ($M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.⁶¹ Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 355.1264 ($M+Na$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular C₁₇H₂₀N₂NaO₅, la cual coincide con la de la estructura propuesta más un átomo de sodio.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3420 cm⁻¹ de una banda ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H de los hidroxilos situados sobre C-8 y C-9. Además, la banda centrada a 1033 cm⁻¹ se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Finalmente, se observó una banda a 2225 cm⁻¹ que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C≡N.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos HMBC, COSY y NOESY realizados, se determinó por un lado la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno y por otro la configuración relativa de la posición acetálica del compuesto **52** (Figura 2.28).

Como ya se explicó anteriormente para el caso del acetal mixto **49**, la existencia de un acoplamiento entre el protón (C-8)-OH (3.94 ppm) y H-8 (4.31 ppm) por un lado y la existencia de otro acoplamiento entre (C-9)-OH (2.96 ppm) y H-9 (4.12 ppm) por otro, confirma la estructura bicíclica [4.3.0]noneno propuesta para el acetal mixto **52**. Las correlaciones HMBC a tres enlaces

⁶¹ En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observó el pico m/z 301 ($M-31$)⁺ que fue asignado a la pérdida de metanol del acetal mixto **52**.

mostradas en la Figura 2.28 entre H-3 y C-1 por un lado y entre el protón H-1 y los carbonos C-3 y C-4 por otro, confirman dicha estructura bicíclica.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	0.9
H-7, H-8	2.4
H-9, H-1	2.9
H-8, OH	10.6
H-3, H-4	4.9
H-3, H-4'	4.9

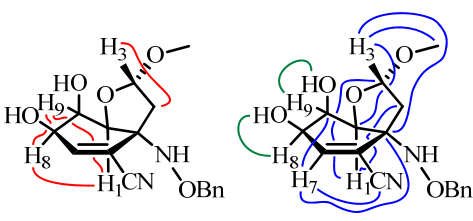
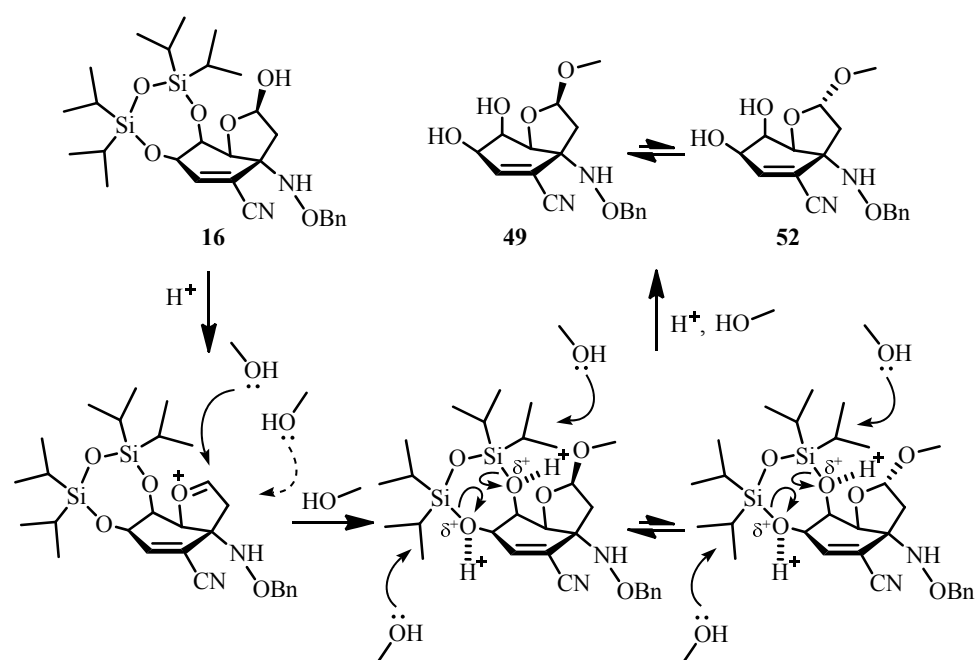


Figura 2.28. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (color rojo), correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del acetal mixto **52**.

Por otro parte, la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 0.9$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 indica una disposición *ecuatorial* de este último, de lo cual se deduce que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del acetal mixto **52** es una semisilla 9H_1 . Por otra parte, la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón H-1 y los carbonos C-3 y C-4 evidencian la orientación *axial* de H-1, lo cual confirma la conformación propuesta para el acetal mixto **52**.

De la existencia de un NOE y una constante de acoplamiento ($J = 4.9$ Hz) entre el protón H-3, el cual se muestra como un triplete en el espectro de 1H -RMN, y los dos protones unidos al carbono C-4 se deduce la configuración S^* del estereocentro C-3 del acetal mixto **52**, ya que como ya se ha indicado anteriormente cuando la configuración de dicho centro estereogénico es R^* H-3 únicamente se acopla con el protón H-4, mostrándose como un doblete en el espectro de 1H -RMN.



Esquema 2.21. Propuesta mecanística para la formación de los acetales mixtos **49** y **52**.

Para explicar la formación de los acetales mixtos **49** y **52** proponemos el mecanismo indicado en el Esquema 2.21. El proceso se inicia con la formación del catión oxonio,⁶² favorecido por el medio ácido de la reacción, el cual mediante adición de metanol (S_N1) genera los $(3R^*)$ - y $(3S^*)$ -acetales. Posteriormente, la metanolisis ácida del grupo protector TIPDS conduce a la formación de los acetales mixtos **49** y **52**.

⁶² Cuando se realizó el espectro de masas LRMS (*API-ES*)⁺ de los compuestos **49** y **52**, se observó el pico m/z 301 ($M-31$)⁺ que fue asignado a la de pérdida de metanol. De esta manera, se pone de manifiesto la facilidad para la formación del catión oxonio en medio ácido propuesto en el Esquema 2.21.

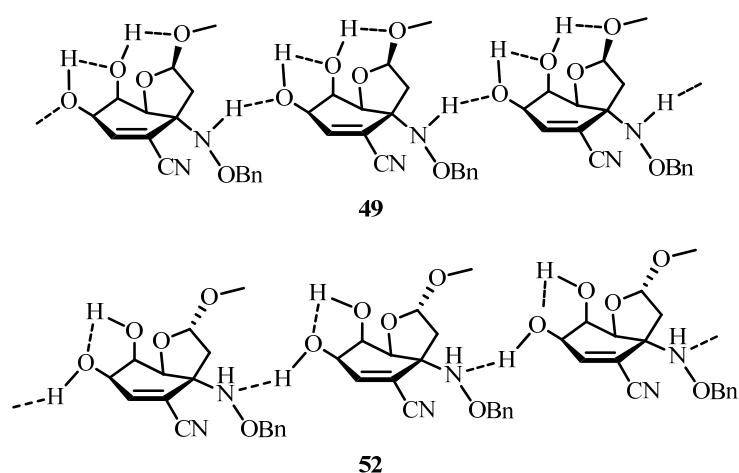


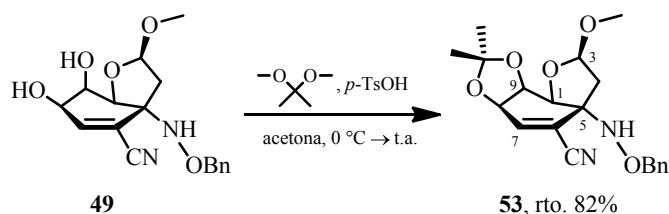
Figura 2.29. Red de enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares propuesta para los acetales mixtos **49** y **52**.

La posible participación del (C-3)-OMe en la red de enlaces de hidrógeno propuesta para el acetal mixto **49** (Figura 2.29), implica cierta estabilización de éste respecto al acetal **52**. Este hecho, debido a las condiciones de control termodinámico bajo las que se lleva a cabo la reacción, explica la diastereoselectividad observada en el transcurso de la reacción ya que ésta estará gobernada por la estabilidad del producto final.

Por otra parte, la existencia de una constante de acoplamiento entre el protón (C-8)-OH y el protón H-8 de los compuestos **49** y **52** (acetal **49**, $J = 9.8$ Hz; acetal **52**, $J = 10.6$ Hz) sugiere que dicho hidroxilo presenta cierta orientación, lo cual apoya la existencia de la mencionada red de enlaces de hidrógeno.

2.4.2. Preparación del diacetal **53**

La reacción del acetal mixto **49**, 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en acetona dio lugar al diacetal **53** con un 82% de rendimiento, tras su purificación cromatográfica (Esquema 2.22).



Esquema 2.22. Condiciones de reacción para la preparación del diacetal **53**.

La elucidación estructural del diacetal **53** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.30).

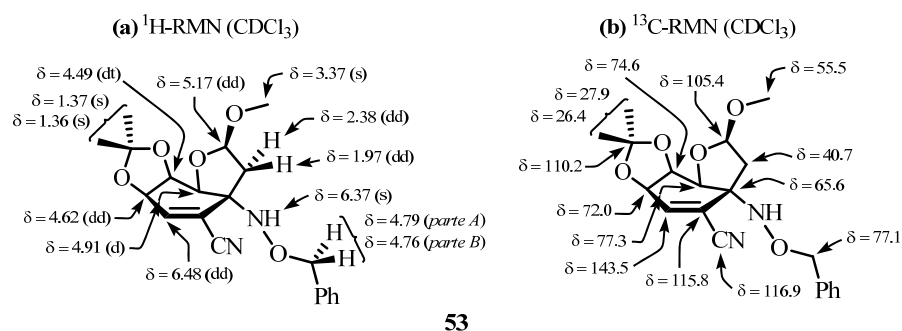


Figura 2.30. Selección de datos espectroscópicos del diacetal **53**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de dos singletes a 1.37 y 1.36 ppm que integran para tres protones cada uno, asignados a los metilos del grupo dimetilacetal generado. Por otra parte, la señal asignada al protón olefínico H-7 aparece como un doble doblete ($J = 2.4, 1.2$ Hz) a 6.48 ppm. El singlete

ensanchado centrado a 6.37 ppm se asignó al protón del grupo amino. La señal asignada al protón H-3, que se muestra como un doble doblete ($J = 5.5, 0.5$ Hz), se encuentra a 5.17 ppm. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.79 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.76 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. La señal con apariencia de doblete localizada a 4.91 ppm ($J = 4.2$ Hz) se asignó al protón H-1, mientras que el doble triplete localizado a 4.49 ppm ($J = 4.2, 1.2$ Hz) fue asignado al protón H-9. Por otro lado, el doble doblete situado a 4.62 ppm ($J = 4.2, 2.4$ Hz) se atribuyó al protón H-8. Los dos dobles dobletes situados a 2.38 ppm ($J = 13.6, 5.5$ Hz) y 1.97 ppm ($J = 13.6, 0.5$ Hz) se asignaron a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, el metilo centrado a 3.37 ppm, que integra para tres protones, fue asignado a los protones del grupo metoxilo situado sobre C-3.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de tres nuevas señales asignadas al grupo dimetilacetal introducido sobre las posiciones oxigenadas (C-8)-O y (C-9)-O. A 27.9 y 26.4 ppm se muestran las señales asignadas a los dos metilos, mientras que a 110.2 ppm se observó la señal asignada al carbono cuaternario. Además, a 55.5 ppm aparece el singlete asignado al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otra parte, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 143.5 ppm, C-6 a 115.8 ppm, C-3 a 105.4 ppm, C-1 a 77.3 ppm, C-9 a 74.6 ppm, C-8 a 72.0 ppm, C-5 a 65.6 ppm y C-4 a 40.7 ppm. Por último, se observó una señal a 116.9 ppm que fue asignada al carbono del grupo ciano.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado al diacetal **53**, se observaron los picos m/z 373 ($M+H$) $^+$ y 395 ($M+Na$) $^+$ correspondientes a la

estructura propuesta.⁶³ Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 373.1759 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{20}H_{25}N_2O_5$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó una banda centrada a 1036 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Por otra parte, se observó una banda a 2226 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $C\equiv N$.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y de los experimentos bidimensionales de RMN (HMBC, COSY y NOESY) se determinó tanto la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del diacetal **53**, así como la configuración relativa del estereocentro C-3 (Figura 2.31).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.2
H-7, H-8	2.4
H-9, H-8	4.2
H-9, H-1	4.2
H-3, H-4	5.5
H-3, H-4'	0.5
H-4, H-4'	13.6

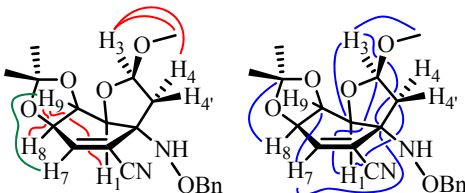


Figura 2.31. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (color rojo), correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (color azul) más significativas del diacetal **53**.

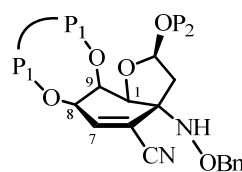
La existencia de una constante de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.2\text{ Hz}$) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9, pone de manifiesto la orientación *ecuatorial* de este último, lo cual implica que el anillo de

⁶³ El pico m/z 301 ($M-31$)⁺ observado en el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$), se asignó a la pérdida de metanol del diacetal **53**.

ciclohexeno del diacetal **53** presenta una conformación mayoritaria tipo semisilla 9H_1 .⁶⁴ Además, la correlación HMBC a tres enlaces encontrada entre el protón H-9 y el carbono C-5⁶⁵ corroboran la orientación *ecuatorial* del mencionado protón. Por otro lado, los picos de cruce observados en el espectro de HMBC entre el protón H-1 y los carbonos C-3 y C-4 muestran sendas correlaciones a tres enlaces de las cuales se deduce la orientación *axial* de H-1, hecho que confirma la conformación propuesta para el diacetal **53**.

Al igual que en el caso del acetal mixto **49**, la configuración relativa R^* del estereocentro C-3 el diacetal **53** se determinó en base a las constantes de acoplamiento observadas entre los protones H-3 y H-4 ($J = 5.5$ Hz) y entre H-3 y H-4' ($J = 0.5$ Hz), junto con el NOE observado entre H-3 y H-4. Además, el valor de la constante de acoplamiento *gem* observada entre los protones H-4 y H-4' ($J_{gem} = 13.6 \leq 14.0$ Hz) confirma la configuración propuesta para el centro acetálico C-3.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)	$J_{a,b}$ (Hz)
	16	53
H-7, H-8	1.9	2.4
H-8, H-9	2.4	4.2
H-1, H-9	3.0	4.2



Clave: P₁ = TIPDS, P₂ = H; **16**
P₁ = C(CH₃)₂, P₂ = Me; **53**

Figura 2.32. Constantes de acoplamiento más significativas de los protones unidos al anillo de ciclohexeno del hemiacetal **16** y del diacetal **53**.

⁶⁴ Sobre la influencia de la conformación de 1,3-dioxolanos *cis* fusionados en piranosas, ver: (a) Jiménez-Barbero, J.; Bernabé, M.; Martín-Lomas, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1441-1447; (b) Cano, F. H.; Foces-Foces, C.; Jiménez-Barbero, J.; Alemany, A.; Bernabé, M.; Martín-Lomas, M. *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 119-131; (c) Cano, F. H.; Foces-Foces, C.; Bernabé, M.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M.; Penadés-Ullate, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3875-3886.

⁶⁵ La correlación a tres enlaces entre el protón H-9 y el carbono C-5 no se muestra en la Figura 2.47 para una mayor claridad de la misma.

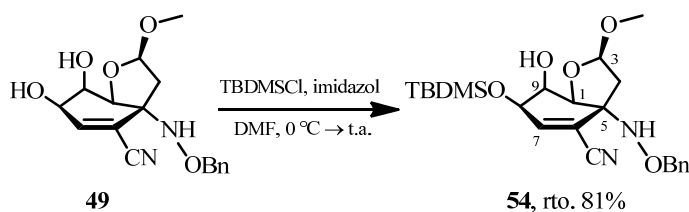
Las constantes de acoplamiento *vecinales* observadas entre los protones H-7 y H-8 ($J = 2.4$ Hz), entre H-8 y H-9 ($J = 4.2$ Hz) y entre H-1 y H-9 ($J = 4.2$ Hz) del diacetal **53** (Figura 2.32), indican que estos se encuentran en una disposición *gauche* más eclipsada de lo habitual, resultado del aplanamiento del anillo de ciclohexeno provocado por la tensión (tanto torsional como angular)⁶⁶ que sobre éste produce el anillo de cinco miembros formado. En cambio, en el caso del hemiacetal **16** el anillo trioxadisililepano entre las posiciones C-8 y C-9 rebaja esta tensión del anillo de ciclohexeno aumentando así su estabilidad y permitiendo que los protones H-1, H-7, H-8 y H-9 adopten una disposición *gauche* menos eclipsada.

2.4.3. Preparación del sililmetoxiacetal **54**

La protección locoselectiva⁶⁷ del hidroxilo alílico (C-8)-OH del acetal mixto **49** por reacción con cloruro de *terc*-butildimetilsililo e imidazol utilizando DMF como disolvente, condujo a la formación del sililmetoxiacetal **54** tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica, con un 81% de rendimiento (Esquema 2.23).

⁶⁶ (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience, 1994. pp: 675-678. (b) Wiberg, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312-322. (c) Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2269-2281.

⁶⁷ Según la IUPAC, una reacción regioselectiva es aquella en la que la formación o ruptura de un enlace en particular ocurre de manera preferente sobre las demás posibles. Originalmente, el término fue restringido a la adición de reactivos asimétricos a alquenos asimétricos. (ver: IUPAC Nomenclature Recommendations <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/gtpoc/R.html#29>, consultado 6 de Octubre de 2011). Por otra parte, el término locoselectivo, a pesar de no estar definido por la IUPAC, es un concepto utilizado en la bibliografía [ver: Eisch, J. J.; Fichter, K. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *49*, 4631-4639] que describe la selectividad de un reactivo frente a uno de varios centros reactivos similares en un sustrato. Teniendo esto en cuenta, en la presente Tesis Doctoral se define como locoselectiva la reacción que ante una estructura que presenta varios grupos funcionales iguales, forma un enlace de manera preferente sobre uno de ellos.



Esquema 2.23. Protección selectiva del hidroxilo alílico (C-8)-OH del acetal mixto **49**.

La elucidación estructural del sililmetoxiacetal **54** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.33).

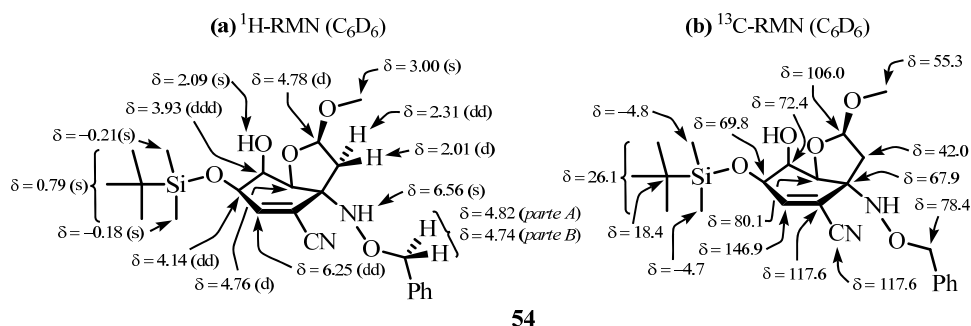


Figura 2.33. Selección de datos espectroscópicos del sililmetoxiacetal **54**.

Cuando se utilizó C_6D_6 como disolvente deuterado en el espectro de ^1H -RMN,⁶⁸ se observó la aparición de tres singletes a 0.79, -0.18 y -0.21 ppm asignados al *tert*-butilo y a los dos metilos del grupo TBDMS introducido. Por otro lado, los singletes ensanchados centrados a 6.56 y 2.09 ppm se asignaron a los protones del grupo amino y del hidroxilo (C-9)-OH, respectivamente. La señal con apariencia de doble doblete localizada a 6.25 ppm ($J = 1.9, 1.6$ Hz) fue asignada al protón olefínico H-7. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.82 ppm

⁶⁸ Cuando se utilizó CDCl_3 como disolvente deuterado para el registro del espectro tanto de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN, los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de las señales observadas muestran valores similares a cuando los espectros se registraron empleando C_6D_6 .

($J_{AB} = 11.2$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.74 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. El doblete centrado a 4.78 ppm ($J = 5.3$ Hz) se asignó al protón acetálico H-3. Por otra parte, el doblete centrado a 4.76 ($J = 3.5$ Hz) fue asignado al protón H-1, mientras que el doblete de dobletes situado a 3.93 ppm ($J = 3.5, 2.8, 1.6$ Hz) se asignó al protón H-9. Además, el doblete de dobletes centrado a 4.14 ppm ($J = 2.8, 1.9$ Hz) fue atribuido al protón H-8. El singlete que integra para tres protones, situado a 3.00 ppm se asignó a los protones de metoxilo situado sobre C-3. Finalmente, el doblete de dobletes centrado a 2.31 ppm ($J = 13.6, 5.4$ Hz) se asignó al protón H-4, mientras que el doblete localizado a 2.01 ppm ($J = 13.6$ Hz) fue asignado al protón H-4', respectivamente.

Cuando se utilizó C_6D_6 como disolvente deuterado en el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de cuatro nuevas señales a 26.1, 18.4, -4.7 y -4.8 ppm asignadas a los carbonos del grupo TBDMS introducido. Además, la señal localizada a 55.3 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 146.9 ppm, C-6 a 117.6 ppm, C-3 a 106.0 ppm, C-1 a 80.1 ppm, C-9 a 72.4 ppm, C-8 a 69.8 ppm, C-5 a 67.9 ppm y C-4 a 42.0 ppm. Por último, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a idéntico desplazamiento que la asignada al carbono C-6 (117.6 ppm).

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado al sililmetoxiacetal **54**, se observaron los picos m/z 415 ($M-31$) $^+$ asignado a la pérdida de metanol, y 469 ($M+Na$) $^+$ concordantes con la estructura propuesta. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 469.2161 ($M+Na$) $^+$ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{23}H_{34}N_2NaO_5Si$, la cual coincide con la de la estructura propuesta más un átomo de sodio.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3487 cm^{-1} de una banda ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace O-H del hidroxilo situado sobre C-9. También se observó a 1062 cm^{-1} la aparición de una banda asignada a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C. Además, la banda centrada a 1045 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Finalmente, se observó una banda a 2224 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

Al igual que en el acetal mixto **49**, la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del sililmetoxiacetal **54** es una semisilla 9H_1 . Esto se deduce de la constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.6\text{ Hz}$) observada entre el protón olefínico H-7 (6.25 ppm) y el protón H-9 (3.93 ppm), la cual implica una orientación *ecuatorial* de este último. Esta orientación es confirmada por la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre H-9 (3.93 ppm) y C-7 (146.9 ppm). Por otro lado, tanto la correlación HMBC a tres enlaces observada entre el protón H-1 (4.76 ppm) y los carbonos C-3 (106.0 ppm) y C-4 (42.0 ppm) como el NOE observado entre los protones H-1 (4.76 ppm) y H-8 (4.14 ppm) indican una disposición *axial* de ambos por la cara β de la molécula (Figura 2.34).

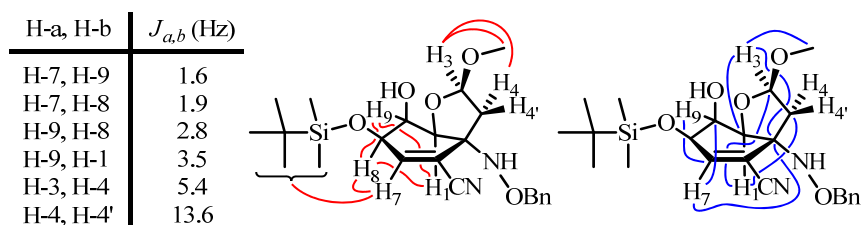
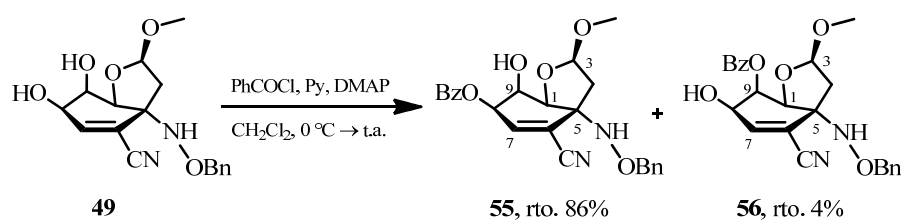


Figura 2.34. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del sililmetoxiacetal **54**.

La monoprotección del sililmetoxiacetal **54** se produce por un lado, de manera completamente quimioselectiva ya que en ningún caso se observó la formación de la correspondiente sililamina y por otro, de manera locoselectiva en el hidroxilo alílico situado sobre el carbono C-8 ya que es éste el hidroxilo que presenta un menor impedimento estérico. Por otro lado, la posición del grupo TBDMS sobre el hidroxilo (C-8)-OH se dedujo del NOE observado entre el protón olefínico H-7 y los protones del grupo *terc*-butildimetilsililo.

2.4.4. Reacción del acetal mixto **49** y cloruro de benzoílo

La reacción del acetal mixto **49**, cloruro de benzoílo, piridina y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina empleando CH_2Cl_2 como disolvente condujo a la formación de los locoisómeros **55** y **56** con un 86% y un 4% de rendimiento, respectivamente (Esquema 2.24).



Esquema 2.24. Condiciones de reacción para la formación de los benzoatos **55** y **56**.

La asignación estructural del benzoato **55** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.35).

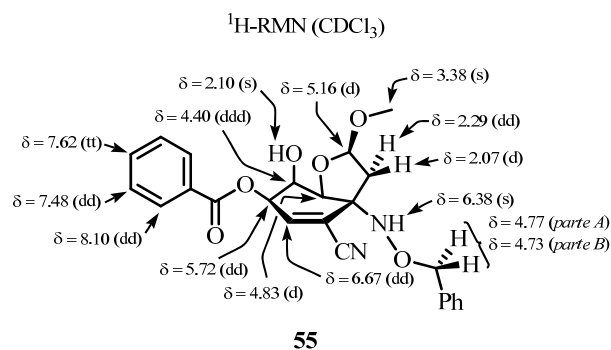


Figura 2.35. Selección de datos espectroscópicos del benzoato **55**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de las señales aromáticas características del grupo benzoato: un doble doblete que integra para dos protones a 8.10 ppm ($J = 8.5, 1.3$ Hz), un doble triplete que integra para un protón a 7.62 ppm ($J = 7.4, 1.3$ Hz) y un doble doblete que integra para dos protones a 7.48 ppm ($J = 8.5, 7.4$ Hz). Por otro parte, se observó un doble doblete a 6.67 ppm ($J = 2.2, 1.5$ Hz) asignado al protón olefínico H-7. El singlete ensanchado centrado a 6.38 ppm fue asignado al protón del grupo amino. El protón H-8 se muestra como un doble doblete con dos constantes de acoplamiento, $J = 2.8, 2.2$ Hz, a 5.72 ppm. La señal con apariencia de doblete localizada a 5.16 ppm ($J = 5.0$ Hz) fue asignada al protón acetálico H-3. Por otro lado, el doblete situado a 4.83 ppm ($J = 3.8$ Hz) se asignó al protón H-1, mientras que el doble doblete de dobletes centrado a 4.40 ppm ($J = 3.8, 2.8, 1.5$ Hz) fue asignado al protón H-9. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.77 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.73 ppm ($J_{AB} = 11.2$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. El singlete centrado a 3.38 ppm que integra para tres protones se asignó a los protones del metoxilo situado sobre el carbono C-3. El singlete ensanchado situado a 2.10 ppm fue atribuido al protón del hidroxilo (C-9)-OH. Finalmente, el doble doblete centrado a 2.29 ppm ($J = 13.8, 5.0$ Hz) se asignó al

protón H-4, mientras que el doblete localizado a 2.07 ppm ($J = 13.8$ Hz) fue asignado al protón H-4'.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$), se observaron los picos m/z 315 ($M-121$)⁺, 405 ($M-31$)⁺ y 459 ($M+Na$)⁺ correspondientes al benzoato **55**.⁶⁹

H-a, H-b	J_{ab} (Hz)
H-7, H-9	1.5
H-7, H-8	2.2
H-9, H-8	2.8
H-9, H-1	3.8
H-3, H-4	5.0
H-4, H-4'	13.8

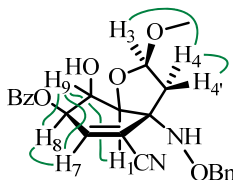


Figura 2.36. Relación de constantes de acoplamiento más significativas del benzoato **55**.

La conformación mayoritaria en disolución del benzoato **55** es una semisilla 9H_1 que se deduce de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.5$ Hz) entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9 que implica una orientación *ecuatorial* de este último. Además, el resto de constantes *gauche* encontradas entre los protones H-1 y H-9 ($J_{gauche} = 3.8$ Hz), entre H-8 y H-9 ($J_{gauche} = 2.8$ Hz) y entre H-7 y H-8 ($J_{gauche} = 2.2$ Hz) apoyan la conformación propuesta para el benzoato **55**.

Por otro lado, el benzoato **55** presenta la misma configuración relativa del estereocentro C-3(R^*) que su precursor, hecho que se deduce tanto de la existencia de una constante de acoplamiento entre el protón H-3 y H-4 ($J = 5.0$ Hz) y la ausencia de ella entre H-3 y H-4', como de la existencia de una constante de acoplamiento *gem* entre H-4 y H-4' ($J_{gem} = 13.8 \leq 14.0$ Hz).

⁶⁹ Los picos m/z 315 ($M-121$)⁺ y 405 ($M-31$)⁺ observados en el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) fueron atribuidos a la pérdida del grupo benzoato y metanol, respectivamente.

La asignación estructural del benzoato **56**, producto minoritario en la benzoilación del acetal mixto **49**, se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.37).

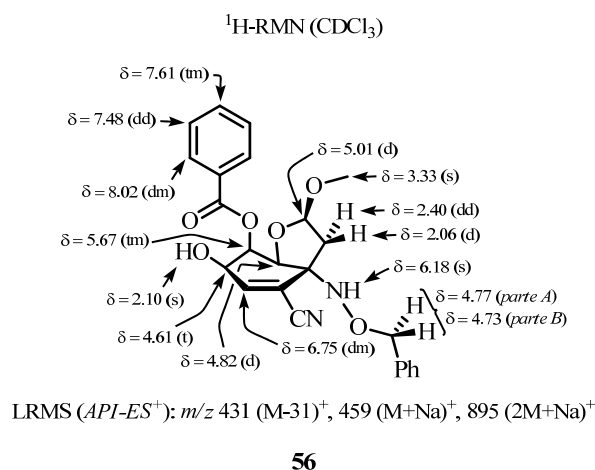


Figura 2.37. Datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos del benzoato **56**.

Al igual que cuando se utilizó cloruro de *terc*-butildimetilsililo para la monoprotección del acetal mixto **49**, cuando se utiliza cloruro de benzoilo la protección se produce de manera quimio- y locoselectiva sobre el hidroxilo (C-8)-OH.

Por otra parte, la posición del grupo benzoato sobre el carbono C-8 se deduce del fuerte desapantallamiento sufrido por el protón H-8 respecto al protón equivalente del acetal mixto **49** ($\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{55}) = 5.72$ ppm, $\delta_{\text{H-8}}(\mathbf{49}) = 4.31$ ppm, $\Delta\delta_{\text{H-8}} = 1.41$ ppm) (Figura 2.38).

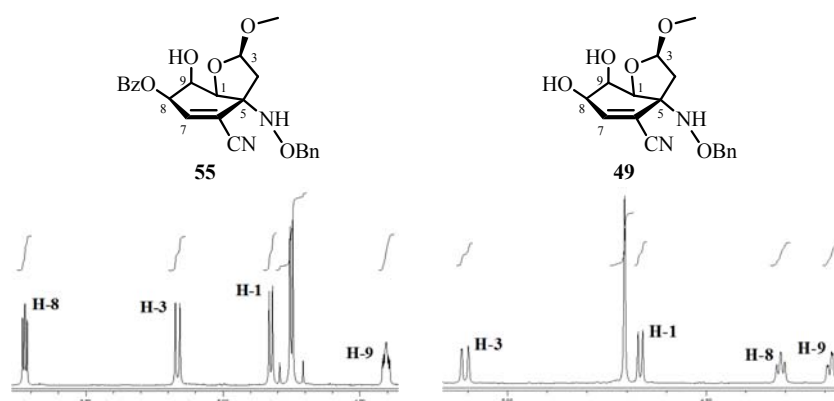
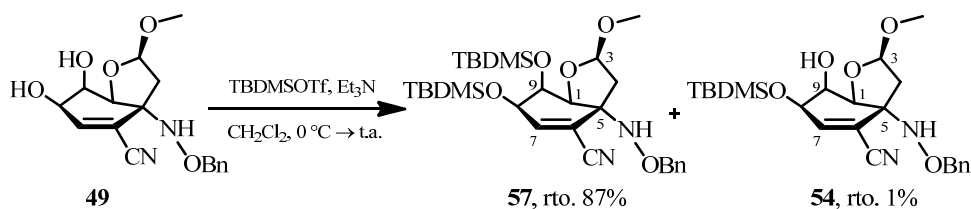


Figura 2.38. Detalle de los espectros de ^1H -RMN del benzoato **55** y del acetal mixto **49** (se observa el desapantallamiento sufrido por el protón H-8).

2.4.5. Preparación del disililmetoxiacetal **57**

El procedimiento experimental para la diprotección quimioselectiva mostrada en el Esquema 2.25 consistió en la adición, a 0 °C, de Et_3N y TBDMSOTf a una disolución del acetal mixto **49** en CH_2Cl_2 . Tras 23 horas de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica se obtuvieron el disililmetoxiacetal **57** con un 87% de rendimiento y el sililmetoxiacetal **54** con un 1% de rendimiento.⁷⁰



Esquema 2.25. Condiciones de reacción para la diprotección del acetal mixto **49**.

⁷⁰ Cuando se añadió un exceso de agente sililante, se observó que el sustrato de partida se consumió completamente conllevando una disminución de rendimiento del disililmetoxiacetal **57**.

La elucidación estructural del disililmetoxiacetal **57** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.39).

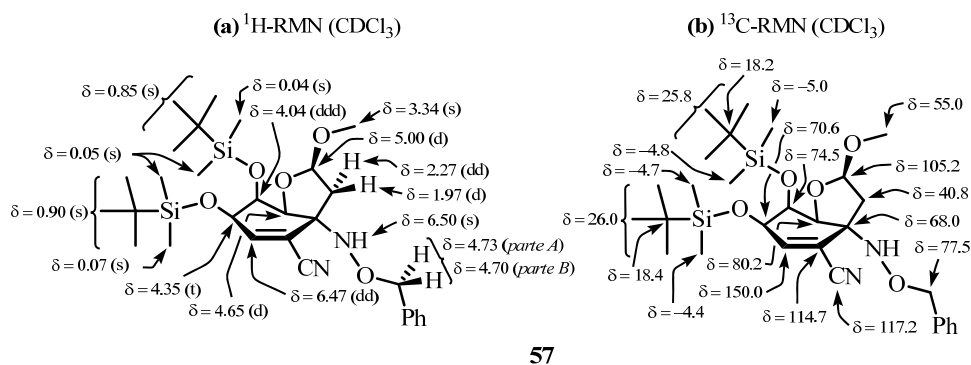


Figura 2.39. Selección de datos espectroscópicos del disililmetoxiacetal **57**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales asignadas a los dos grupos *terc*-butildimetilsililo introducidos. Los dos singletes que integran para nueve protones cada uno, centrados a 0.90 y 0.85 ppm se asignaron a los dos grupos *terc*-butilo, mientras que los tres singletes de los cuales uno integra para seis protones y los otros dos integran para tres protones cada uno, localizados a 0.07, 0.05 y 0.04 ppm se asignaron a los cuatro grupos metilo. Por otro lado, el singlete ensanchado localizado a 6.50 ppm se asignó al protón del grupo amino. La señal con apariencia de doble doblete centrada a 6.47 ppm ($J = 1.9, 1.6$ Hz) se asignó al protón olefínico H-7. El doblete localizado a 5.00 ppm ($J = 5.2$ Hz) fue atribuido al protón acetálico H-3. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.73 ppm ($J_{AB} = 11.1$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.70 ppm ($J_{AB} = 11.1$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, el doblete situado a 4.65 ppm ($J = 3.2$ Hz) se asignó al protón H-1, mientras que el doble doblete de dobletes centrado a 4.04 ppm ($J = 3.2, 1.9, 1.6$ Hz) fue asignado al protón H-9. La señal que aparece como un triplete a 4.35 ppm ($J = 1.9$ Hz) se adjudicó al protón H-8. El singlete que integra para tres protones, centrado a 3.34 ppm se asignó a los

protones del metoxilo situado sobre el carbono C-3. Finalmente, el doble doblete centrado a 2.27 ppm ($J = 13.4, 5.2$ Hz) y el doblete situado a 1.97 ppm ($J = 13.4$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó a 26.0, 25.8, 18.4, 18.2, -4.4, -4.7, -4.8 y -5.0 ppm la aparición de las señales características de los carbonos integrantes de los grupos *terc*-butildimetilsililo introducidos. Además, la señal localizada a 55.0 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 150.0 ppm, C-6 a 114.7 ppm, C-3 a 105.2 ppm, C-1 a 80.2 ppm, C-9 a 74.5 ppm, C-8 a 70.6 ppm, C-5 a 68.0 ppm y C-4 a 40.8 ppm. Por último, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 117.2 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 529 ($M-31$)⁺, 561 ($M+H$)⁺, 583 ($M+Na$)⁺ y 1143 ($2M+Na$)⁺ correspondientes al disililmtoxiacetal **57**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 561.3177 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, no aparece la banda ensanchada asignada a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H de los hidroxilos situados sobre C-8 y C-9 del acetal mixto **49**.⁷¹ Por otra parte, se observó a 1053 cm^{-1} la aparición de una banda intensa y aguda asignada a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C y a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Finalmente, se observó una banda a 2223 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

⁷¹ La banda de poca intensidad que aparece 3468 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace N-H.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y de los experimentos bidimensionales de RMN (HMBC y NOESY) se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del disililmetoxiacetal **57** (Figura 2.40).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.6
H-7, H-8	1.9
H-9, H-8	1.9
H-9, H-1	3.2
H-3, H-4	5.2
H-4, H-4'	13.4

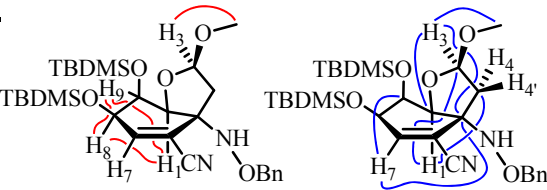


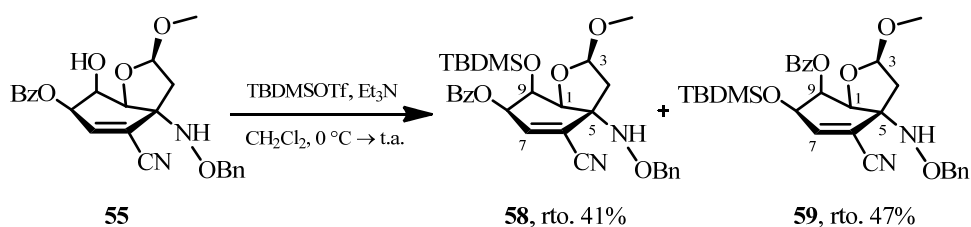
Figura 2.40. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del disililmetoxiacetal **57**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.6$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 (de la cual se encontró la correspondiente correlación COSY) indica una orientación *ecutorial* de H-9, lo cual implica una conformación mayoritaria en disolución tipo semisilla 9H_1 para el anillo de ciclohexeno del disililmetoxiacetal **57**. Por otro lado, tanto la correlación HMBC a tres enlaces observada entre el protón H-1 y los carbonos C-3 y C-4 como el NOE observado entre los protones H-1 y H-8 indican una disposición *axial* de ambos por la cara β de la molécula, lo cual coincide con la conformación del anillo de ciclohexeno propuesta para el disililmetoxiacetal **57**.

Por otra parte, de la existencia de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 13.4 \leq 14.0$ Hz) entre los protones H-4 y H-4', además de la constante de acoplamiento observada entre H-3 y H-4 ($J = 5.2$ Hz) y la ausencia de ella entre H-3 y H-4', se deduce que durante el transcurso de la reacción de diprotección del acetal mixto **49** no se produce epimerización del estereocentro C-3, siendo su configuración la misma que la de su precursor, C-3(R^*).

2.4.6. Reacción del benzoato **55** y TBDMSOTf

La sililación quimioselectiva⁷² del hidroxilo (C-9)-OH del benzoato **55** por su tratamiento con TBDMSOTf y Et₃N en CH₂Cl₂ condujo a la formación de los sililbenzoatos **58** y **59** con un 41% y un 47% de rendimiento, respectivamente tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Condiciones de reacción para la sililación del hidroxilo (C-9)-OH del benzoato **55**.

La asignación estructural del sililbenzoato **58** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.41).

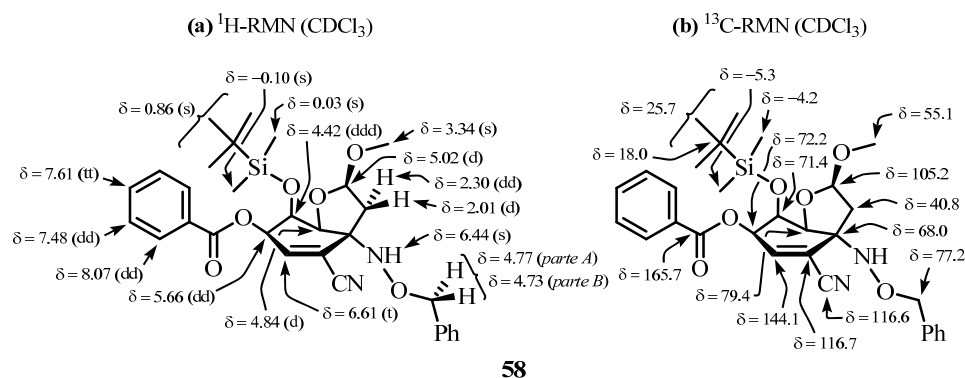


Figura 2.41. Selección de datos espectroscópicos del sililbenzoato **58**.

⁷² Durante el transcurso de la reacción, no fue detectada la formación de las posibles sililaminas resultantes de la sililación del nitrógeno (C-5)-NH.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de las señales características del grupo TBDMS a 0.86, 0.03, -0.10 ppm, las cuales integran para nueve, tres y tres protones, respectivamente. Además, se también aparecen las señales aromáticas características del grupo benzoato, apareciendo un doble doblete a 8.07 ppm ($J = 8.2, 1.2$ Hz), un triple triplete a 7.61 ppm ($J = 7.4, 1.2$ Hz) y un doble doblete a 7.48 ppm ($J = 8.2, 7.4$ Hz) asignados a los protones *orto*, *para* y *meta* del anillo aromático de dicho grupo, respectivamente. Por otro lado, se conservan las señales propias del anillo de ciclohexeno apareciendo un triplete a 6.61 ppm ($J = 1.8$ Hz) asignado al protón olefinico H-7, un doble doblete a 5.66 ppm ($J = 2.3, 1.8$ Hz) asignado al protón H-8, un doblete a 4.84 ppm ($J = 3.2$ Hz) asignado al protón H-1 y un doble doblete de dobletes a 4.42 ppm ($J = 3.2, 2.3, 1.8$ Hz) asignado al protón H-9. El singlete ensanchado centrado a 6.44 ppm se asignó al protón del grupo amino. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.77 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.73 ppm ($J_{AB} = 11.3$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, el singlete que integra para tres protones, situado a 3.34 ppm se asignó a los protones del metoxilo situado sobre C-3. Por último, el doblete localizado a 5.02 ppm ($J = 5.2$ Hz) fue atribuido al protón acetálico H-3, mientras que los dos protones unidos al carbono C-4 se muestran como un doble doblete a 2.30 ppm ($J = 13.4, 5.2$ Hz, H-4) y como un doblete a 2.01 ppm ($J = 13.4$ Hz, H-4').

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de las señales características de los carbonos integrantes los grupos *terc*-butildimetilsililo a 25.7, 18.0, -4.2 y -5.3 ppm. Además, a 165.7 ppm se observó un singlete que fue asignado al carbonilo del grupo benzoato, mientras que la señal localizada a 55.1 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 144.1 ppm, C-6 a 116.7 ppm, C-3 a 105.2 ppm, C-1 a 79.4 ppm, C-8 a 72.2 ppm, C-9 a 71.4 ppm, C-5 a 68.0 ppm y C-4 a 40.8

ppm. Por último, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 116.6 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos *m/z* 519 (*M*-31)⁺ (asignado a la pérdida de metanol) y 573 (*M*+Na)⁺ correspondientes al sililbenzoato **58**.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN (HMBC, COSY y NOESY) se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del sililbenzoato **58** (Figura 2.42).

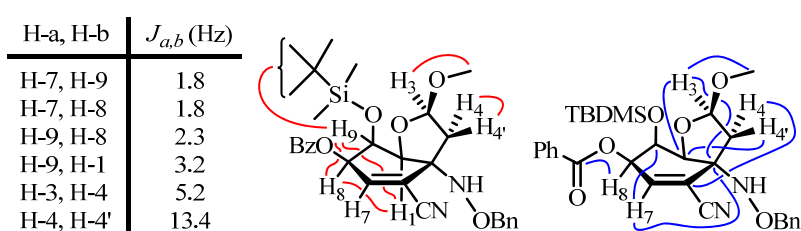


Figura 2.42. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del sililbenzoato **58**.

La constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.8$ Hz) observada entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9 (de la que se observa la correspondiente correlación COSY) indica una orientación *ecuatorial* de H-9, de lo que se deduce que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno es una semisilla 9H_1 . Además, la existencia de un NOE entre los protones H-1 y H-8 indica una disposición *1,3-diaxial* de ambos por la cara β de la molécula lo que está de acuerdo con la conformación propuesta. Por otra parte, la configuración R^* del centro estereogénico C-3 se deduce de la existencia de la constante de acoplamiento entre los protones *geminales* situados sobre C-4 ($J_{gem} = 13.4 \leq 14.0$ Hz).

La elucidación estructural del sililbenzoato **59** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.43).

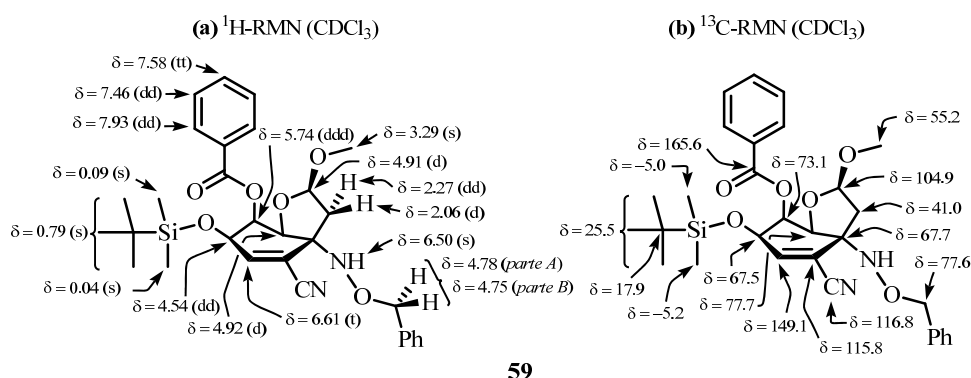


Figura 2.43. Selección de datos espectroscópicos del sililbenzoato **59**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de tres singletes a 0.79, 0.09 y 0.03 ppm que fueron asignados al *tert*-butilo y los dos metilos, respectivamente del grupo TBDMS. Por otro lado, se conservan las señales aromáticas del grupo benzoato las cuales aparecen como dos doubles dobles que integran para dos protones cada uno, a 7.93 ppm ($J = 8.3, 1.2$ Hz) y 7.46 ppm ($J = 8.3, 7.4$ Hz) y un triplete que integra para un protón, a 7.58 ppm ($J = 7.4, 1.2$ Hz). Además, se observaron las señales características de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno apareciendo un triplete a 6.61 ppm ($J = 1.7$ Hz) asignado al protón olefínico H-7, un doblete de dobles a 5.74 ppm ($J = 3.8, 2.9, 1.7$ Hz) que fue atribuido al protón H-8, un doblete a 4.92 ppm ($J = 3.8$ Hz) que fue asignado al protón H-1, un doblete a 4.91 ppm ($J = 5.1$ Hz) atribuido al protón acetálico H-3, un doblete a 4.54 ppm ($J = 2.9, 1.7$ Hz) asignado al protón H-8, un doblete a 2.27 ppm ($J = 13.7, 5.1$ Hz) asignado a H-4 y un doblete a 2.06 ppm ($J = 13.7$ Hz) asignado al protón H-4'. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.78 ppm ($J_{AB} = 11.0$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.75 ppm ($J_{AB} =$

11.0 Hz) se asignó a los protones bencílicos. Por último, los singletes centrados a 6.50 y 3.29 ppm fueron asignados al protón del grupo amino y a los protones del metoxilo situado sobre el carbono C-3, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó a 25.5, 17.9, -5.0 y -5.2 ppm la aparición de las señales características de los carbonos integrantes de los grupos *tert*-butildimetilsililo. Además, a 165.6 ppm se observó un singlete que fue asignado al carbonilo del grupo benzoato, mientras que la señal localizada a 55.2 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre C-3. Por otro lado, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 149.1 ppm, C-6 a 115.8 ppm, C-3 a 104.9 ppm, C-1 a 77.7 ppm, C-9 a 73.1 ppm, C-5 a 67.7 ppm, C-8 a 67.5 ppm y C-4 a 41.0 ppm. Por último, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 116.8 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al sililbenzoato **59**, se observaron los picos m/z 519 ($M-31$)⁺ (asignado a la pérdida de metanol), 551 ($M+H$)⁺ y 573 ($M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del sililbenzoato **59** (Figura 2.44).

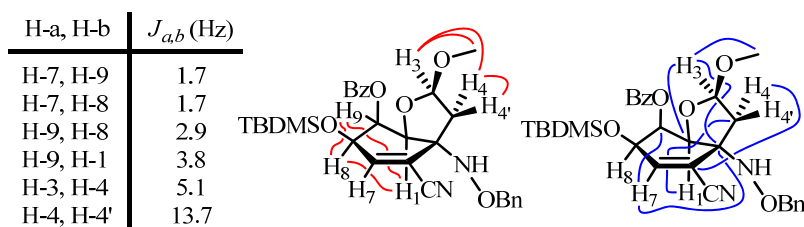
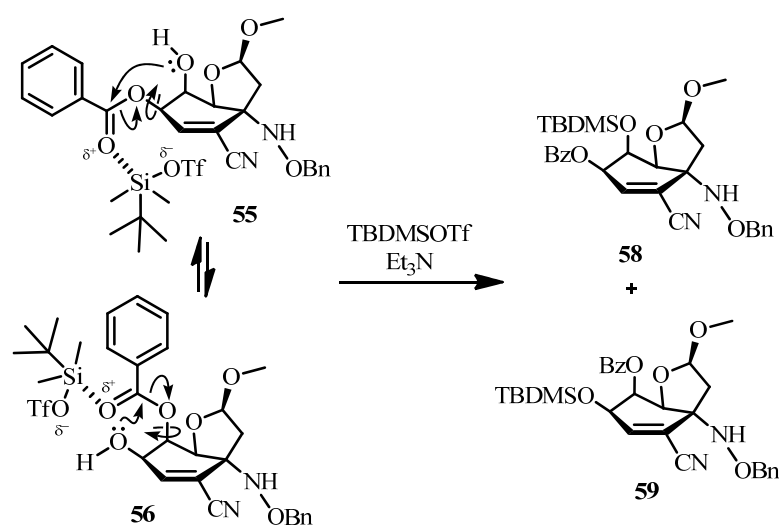


Figura 2.44. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del sililbenzoato **59**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.7$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 (de la cual se observa la correspondiente correlación COSY) pone de manifiesto la orientación *ecuatorial* de este último. Además, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-1 y el carbono C-3 indica la disposición *axial* de H-1 por la cara β de la molécula, hecho que es confirmado por la existencia de un NOE entre los protones H-1 y H-8 que muestra la disposición *1,3-diaxial* de ambos por la mencionada cara.



Esquema 2.27. Mecanismo propuesto para la migración del grupo benzoílo entre las posiciones C-8 y C-9 del compuesto **55**.

En la reacción de sililación del benzoato **55**⁷³ utilizando TBDMSOTf como agente sililante, se observó la formación equimolecular de los sililbenzoatos **58** y **59**. El propio reactivo sililante puede ser el responsable del proceso catalítico

⁷³ El benzoato **55** es estable tanto en estado sólido como en condiciones ácidas suaves (purificación a través de SiO_2 y disolución en CDCl_3), ya que en las mencionadas condiciones no se observó la formación de productos resultantes de la migración del grupo benzoílo.

por medio del cual se produce la migración del grupo benzoílo entre las posiciones C-8 y C-9 y para dar como resultado, tras la posterior sililación del hidroxilo libre, los sililbenzoatos **58** y **59** (Esquema 2.27).

La disposición relativa de los grupos protectores en los sililbenzoatos **58** y **59** se determinó en base al fuerte desapantallamiento observado para el protón unido al carbono que soporta el grupo benzoílo en ambos compuestos (Figura 2.45).

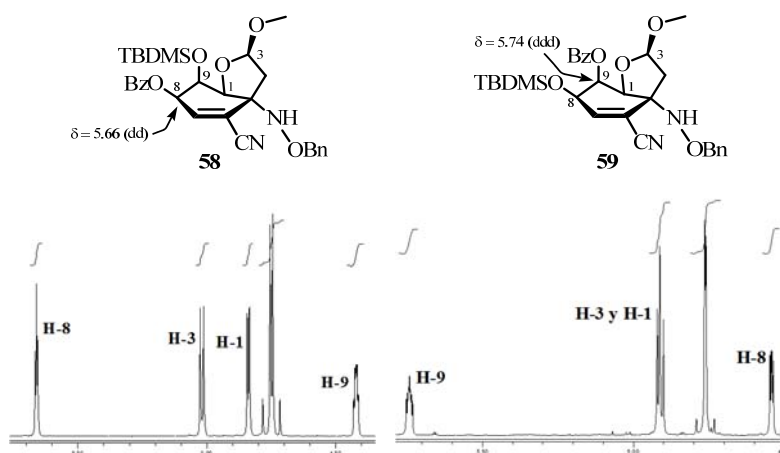
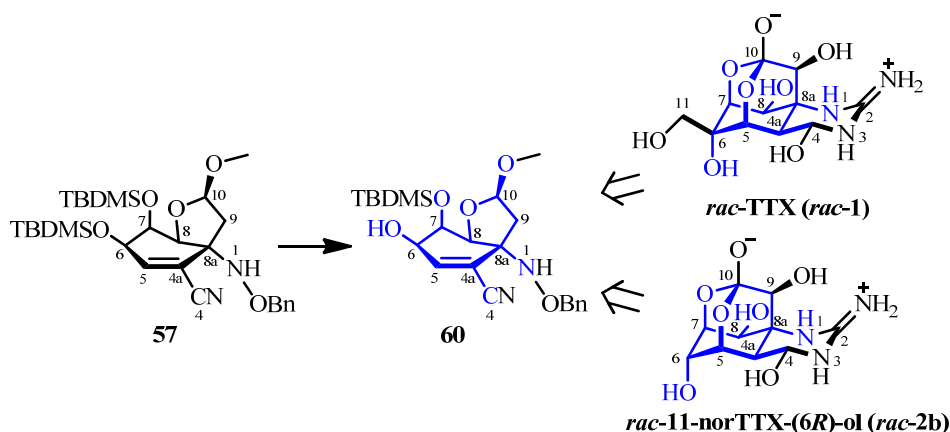


Figura 2.45. Detalle de los espectros de ^1H -RMN de los sililbenzoatos **58** y **59**.

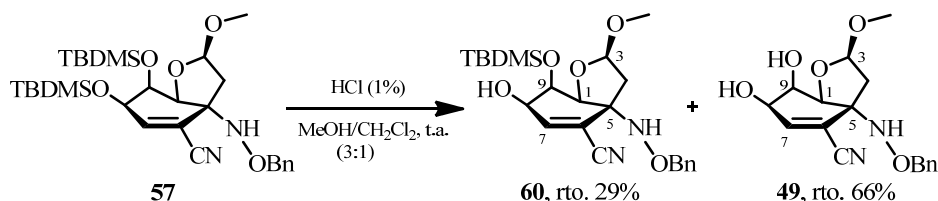
2.4.7. Reacción del disililmetoxiacetal **57** y HCl/MeOH (1%)

Con el objetivo de preparar intermedios sintéticos que permitan tanto la incorporación del futuro carbono C-11 de la *rac*-TTX (**rac-1**) así como la formación del hidroxilo (C-6)-OH, con la stereoquímica adecuada, de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (**rac-2b**) se intentó la desprotección selectiva del hidroxilo alílico del disililmetoxiacetal **57** que tras su posterior oxidación o inversión permita la síntesis de tales sustancias (Esquema 2.28).



Esquema 2.28. Relación estructural de entre el sililmetoxiacetal **60** y la tetrodotoxina (en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

El tratamiento del disililmetoxiacetal **57** con una disolución de ácido clorhídrico al 1% en metanol⁷⁴ condujo tras 30 horas a temperatura ambiente y posterior aislamiento y purificación cromatográfica a la formación del sililmetoxiacetal **60** con un 29% de rendimiento y del acetal mixto **49** con un 66% de rendimiento (Esquema 2.29).



Esquema 2.29. Condiciones de reacción para la desprotección selectiva del disililmetoxiacetal **57**.

La asignación estructural del sililmetoxiacetal **60** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.46).

⁷⁴ El producto de partida no se solubilizó en MeOH, por lo que fue necesaria la adición de CH₂Cl₂ para su total disolución.

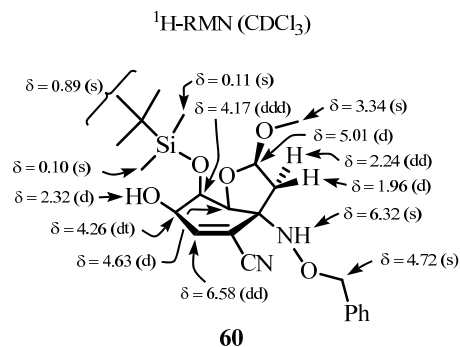


Figura 2.46. Selección de datos espectroscópicos del sililmetoxiacetal **60**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observaron las señales del grupo *terc*-butildimetilsililo situado sobre la función oxigenada que soporta el carbono C-9 a 0.86, 0.11 y 0.10 ppm. Por otro parte, el singlete ensanchado localizado a 6.32 ppm se asignó al protón del grupo amino mientras que el doblete centrado a 2.32 ppm ($J = 9.8$ Hz) fue atribuido al protón del hidroxilo alílico. Además, se conservan todas las señales característica de la estructura [4.3.0]noneno, apareciendo un doblete a 6.58 ppm ($J = 2.5, 1.1$ Hz) asignado al protón olefínico H-7, un doblete a 5.01 ppm ($J = 5.2$ Hz) atribuido al protón acetálico H-3, otro doblete a 4.63 ppm ($J = 3.5$ Hz) que fue asignado al protón H-1, un doblete triplete a 4.26 ppm ($J = 9.8, 2.5$ Hz) asignado al protón H-8, un doblete de dobletes a 4.17 ppm ($J = 3.5, 2.5, 1.1$ Hz) atribuido al protón H-9, un doblete a 2.24 ppm ($J = 13.7, 5.2$ Hz) que se asignó al protón H-4 y por último un doblete a 1.96 ppm ($J = 13.7$ Hz) asignado al protón H-4'. Finalmente, el singlete que integra para dos protones, localizado a 4.72 ppm se asignó a los protones bencílicos mientras que el singlete que integra para tres protones se asignó a los protones del metoxilo situado sobre el carbono C-3.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 415 ($M-31$) $^+$ (asignado a la pérdida de metanol), 447 ($M+H$) $^+$, 469 ($M+Na$) $^+$ y 915 ($2M+Na$) $^+$ correspondientes al sililmetoxiacetal **60**.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento del sililmetoxiacetal **60** se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno así como la locoselectividad de la desprotección (Figura 2.47).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-7, H-9	1.1
H-7, H-8	2.5
H-9, H-8	2.5
H-9, H-1	3.5
H-8, OH	9.8
H-3, H-4	5.2
H-4, H-4'	13.7

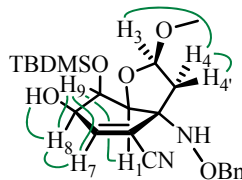


Figura 2.47. Relación de constantes de acoplamiento más significativas del sililmetoxiacetal **60**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.1$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9, indica una disposición *ecuatorial* de este último, lo cual implica que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del sililmetoxiacetal **60** es una semisilla 9H_1 . El resto de constantes de acoplamiento observadas entre los protones del anillo de ciclohexeno son compatibles con la conformación propuesta.

En las condiciones de reacción utilizadas, no se observó la epimerización del centro acetálico C-3. La existencia de una constante de acoplamiento entre el protón H-3 y H-4 ($J = 5.2$ Hz) y la ausencia de ella entre H-3 y H-4', así como la existencia de una constante de acoplamiento *gem* entre H-4 y H-4' con un valor $J_{gem} = 13.7 \leq 14.0$ Hz implica una configuración R^* del estereocentro C-3.

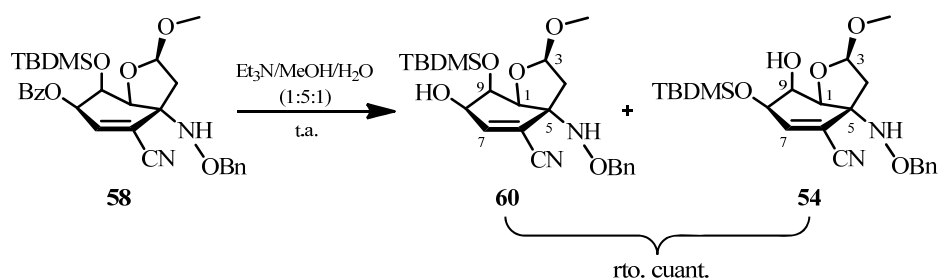
Por otro lado, la existencia de una constante de acoplamiento entre el protón H-8 y el protón del hidroxilo libre ($J = 9.8$ Hz) muestra que la monodesprotección se ha producido sobre el grupo *terc*-butildimetilsililoxi alílico con un bajo rendimiento, debido al menor impedimento estérico que presenta este

último. Por otra parte, la evolución de la reacción condujo a la formación del acetal mixto **49** con un rendimiento moderado.

La baja selectividad observada en la monodesprotección del hidroxilo alílico del disililmetoxiacetal **57** descartó su utilización para la preparación de intermedios comunes que mediante distintas tácticas sintéticas permitan la preparación tanto de la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (***rac*-2a**) como la *rac*-TTX (***rac*-1**).

2.4.8. Reacción del sililbenzoato **58** y Et₃N/MeOH/H₂O

Al igual que cuando se intentó la monodesprotección del disililmetoxiacetal **57** en medio ácido, se intentó la preparación de sililmetoxiacetal **60** mediante la desprotección quimioselectiva del grupo benzoílo del sililbenzoato **58**. Con ello se intentará la preparación de intermedios comunes que mediante distintas tácticas sintéticas permitan la preparación tanto de la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (***rac*-2a**) como la *rac*-TTX (***rac*-1**).

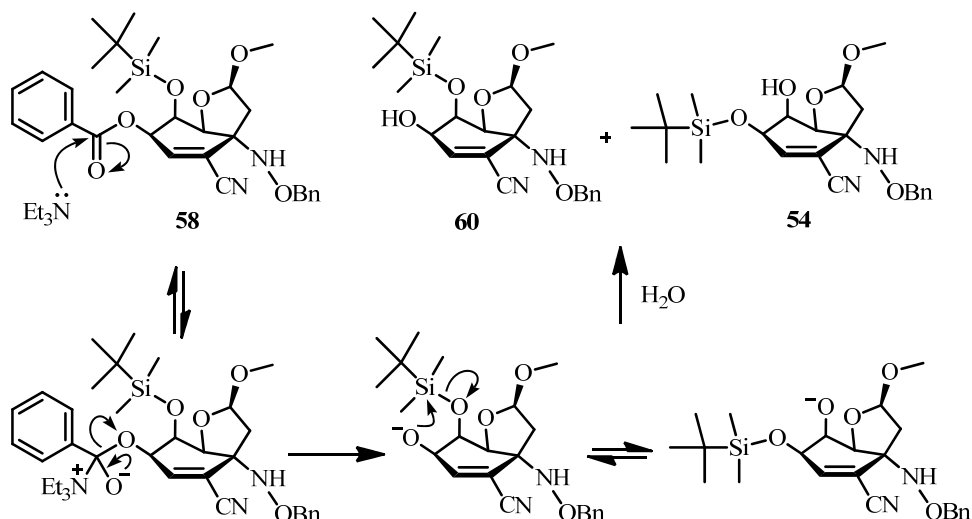


Esquema 2.30. Condiciones de reacción para monodesprotección del sililbenzoato **58**.

El procedimiento experimental para la desprotección quimioselectiva del grupo benzoílo del sililbenzoato **58** consistió en su disolución, a temperatura

ambiente, en una mezcla de $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}^{75}$ (1:5:1) durante 3.5 días. Tras su aislamiento se obtuvo una mezcla de los sililmetoxiacetales **54** y **60** en proporción (1:1.4) (Esquema 2.30).

La asignación estructural así como el análisis conformacional de los sililmetoxiacetales **54** y **60** se realizó en los apartados 2.4.3 y 2.4.7 del presente capítulo, en los que se vio que ambos compuestos presentan la misma conformación mayoritaria para el anillo de ciclohexeno, una semisilla 9H_1 .



Esquema 2.31. Propuesta mecanística para la formación de los sililmetoxiacetales **54** y **60**.

La desprotección completamente quimioselectiva del sililbenzoato **58** condujo a la formación del sililmetoxiacetal **60** como producto de reacción. Sin embargo, las condiciones básicas empleadas en la reacción provocaron la

⁷⁵ Como ejemplo de desprotección de grupos benzoílo utilizando este método, ver: Ohyabu, N.; Nishikawa, T. Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

migración del grupo *terc*-butildimetilsililo entre las posiciones C-8 y C-9,⁷⁶ lo cual condujo a la formación de los sililmetoxiacetales **54** y **60** en la proporción indicada (Esquema 2.31).

La completa quimioselectividad observada junto con el excelente rendimiento obtenido en la reacción de desprotección del sililbenzoato **58** en las condiciones ensayadas, nos hizo pensar en la utilización de esta reacción para la preparación del sililmetoxiacetal **60** como intermedio común en la síntesis tanto de la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol (**rac-2a**) como de la *rac*-TTX (**rac-1**),⁷⁷ sin embargo los procesos de migración del grupo TBDMS observados entre los hidroxilos (C-8)-OH y (C-9)-OH nos hizo descartar esta idea.

2.4.9. Reacción del acetal mixto **49** e IBX y TBDMSCl

Siguiendo con la idea de la preparación de intermedios que permitan la síntesis de la *rac*-TTX mediante esta ruta sintética, nos propusimos la oxidación locoselectiva del hidroxilo alílico (C-8)-OH⁷⁸ y posterior protección del hidroxilo (C-9)-OH del acetal mixto **49**.

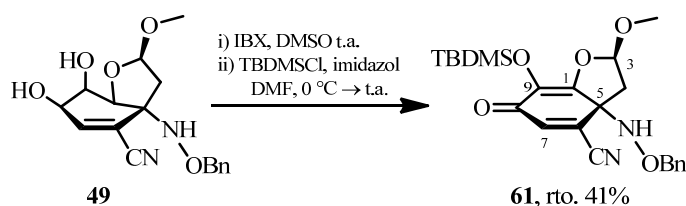
El procedimiento experimental para la preparación de la dienona **61** consistió en el tratamiento del acetal mixto **49** con IBX durante 1 hora a temperatura ambiente utilizando DMSO como disolvente. Tras completarse la reacción y después de su aislamiento, el tratamiento del sólido obtenido con cloruro de *terc*-butildimetilsililo e imidazol en DMF durante 23 horas condujo,

⁷⁶ Como ejemplo de migraciones del grupo TBDMS en 1,2-dioles en medio básico, ver: Jones, S. S.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2762-2764.

⁷⁷ La táctica sintética empleada para la preparación de la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol consistiría en la inversión del hidroxilo de la futura posición C-6, mientras que la empleada para la preparación de la *rac*-TTX consistiría en la oxidación del hidroxilo de la futura posición C-6 y posterior introducción del futuro carbono C-11.

⁷⁸ Para la oxidación selectiva de hidroxilos alílicos, ver: (a) Schapiro, V.; Caballi, G.; Seoane, G. A.; Faccio, R.; Mombrú, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2453-2459; (b) Kim, H. J.; Koo, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3479-3481.

tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica a la formación de la dienona **61** con un 41% de rendimiento (Esquema 2.32).



Esquema 2.32. Condiciones de reacción para la preparación del dienona **61**.

La asignación estructural de la dienona **61** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.48).

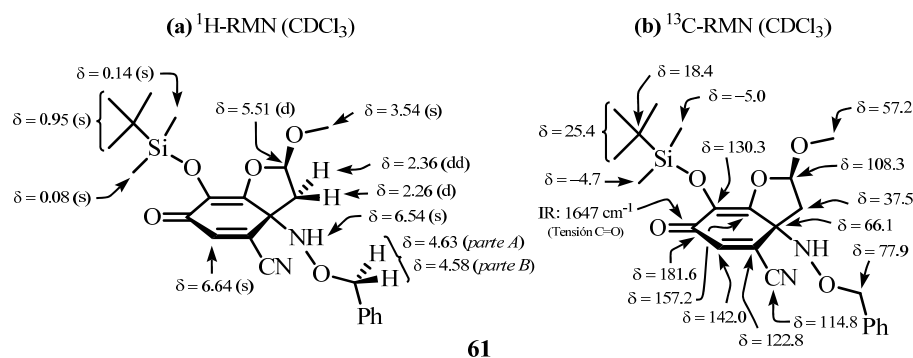


Figura 2.48. Selección de datos espectroscópicos de la dienona **61**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de tres singletes a 0.95, 0.14 y 0.08 ppm que fueron asignados a los protones del grupo TBDMS. Por otra parte, se muestra una señal con apariencia de singlete a 6.64 ppm que fue asignada al protón olefínico H-7. Además, el singlete ensanchado centrado a 6.54 ppm se asignó al protón del grupo amina. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.63 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.58 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. El singlete localizado a 3.54 ppm que integra

para tres protones fue asignado a los protones del metoxilo situado sobre C-3. Por último, el doblete localizado a 5.51 ppm ($J = 5.6$ Hz) fue atribuido al protón acetálico H-3, mientras que los dos protones unidos al carbono C-4 se muestran como un doblete a 2.36 ppm ($J = 13.9, 5.6$ Hz, H-4) y como un doblete a 2.26 ppm ($J = 13.9$ Hz, H-4').

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó a 25.4, 18.4, -4.7 y -5.0 ppm la aparición de las señales características de los carbonos integrantes del grupo *terc*-butildimetilsililo introducido. Además, también se observó la aparición de tres nuevas señales a 181.6, 157.2 y 130.3 ppm que fueron asignadas a los carbonos C-8, C-1 y C-9, respectivamente. Por otro lado, se conservan el resto de señales características de la estructura 2-oxabicyclo[4.3.0]nonadieno apareciendo C-7 a 142.0 ppm, C-6 a 122.8 ppm, C-3 a 108.3 ppm, C-5 a 66.1 ppm y C-4 a 37.5 ppm. Por último, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 114.8 ppm, mientras que la señal asignada al carbono del grupo metoxilo se muestra a 57.2 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado a la dienona **61**, se observaron los picos m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 465 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda aguda a 1647 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O. Por otra parte, se observó a 3436 cm^{-1} una banda ensanchada que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace N-H. Además, también se observó a 1029 cm^{-1} la aparición de una banda aguda asignada a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C. Finalmente, se observó una banda a 2220 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C \equiv N.

El análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN (HMBC, COSY y NOESY) confirmó la asignación estructural propuesta para la dienona **61** (Figura 2.49).

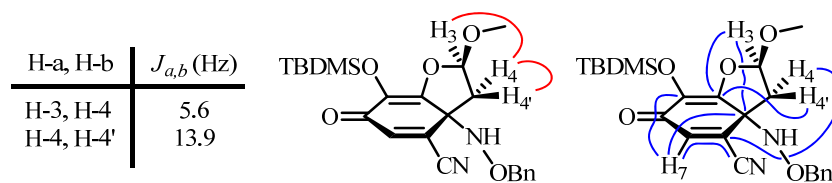
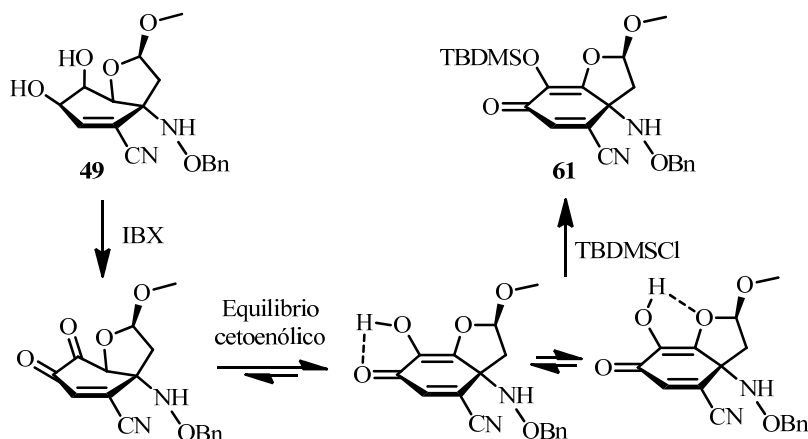


Figura 2.49. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de la dienona **61**.

La estructura [4.3.0]nonadieno de la dienona **61** fue confirmada en base a la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón olefínico H-7 y los carbonos C-5, C-9 y CN, entre el protón acetálico H-3 y los carbonos C-1 y C-5, entre el protón H-4 y el carbono C-6 y por ultimo entre el protón H-4' y el carbono C-1. Los modelos moleculares tipo *Dreiding* sugieren un ángulo diedro entre los núcleos de las correlaciones antes indicadas cercano a 180° en todos los casos, de tal manera que el acoplamiento producido entre los núcleos sea máximo.

Por otra parte, la existencia de un NOE entre el protón H-3 y H-4 junto con la existencia de una constante de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ($J = 5.6$ Hz) y la ausencia de ella entre H-3 y H-4', además de una constante *gem* entre H-4 y H-4' ($J_{gem} = 13.9 \leq 14.0$ Hz) implican una configuración R^* del estereocentro C-3.

La formación de la dienona **61** sugiere que las condiciones oxidantes empleadas (IBX/DMSO) no mostraron ninguna selectividad en la oxidación de los hidroxilos (C-8)-OH y (C-9)-OH del acetal mixto **49**.⁷⁹



Esquema 2.33. Propuesta del perfil de reacción para la formación de la dienona **61**.

Según la propuesta del perfil de reacción para la formación de la dienona **61** (Esquema 2.33), la oxidación del 1,2-diol del acetal mixto **49** dará lugar a una dicetona, la cual mediante su equilibrio cetoenólico permite la formación del compuesto **61**, por reacción de sililación utilizando cloruro de *tert*-butildimetilsililo como agente sililante. Por otra parte, debido a la relación molar de sustrato:oxidante (1:1.2) utilizada, la formación de la dicetona propuesta está de acuerdo con el moderado rendimiento obtenido en la reacción de formación de la dienona **61**.

En resumen, la falta de selectividad observada en la reacción de oxidación del hidroxilo alílico del acetal mixto **49** deshechó su utilización para la

⁷⁹ Como ejemplo de oxidación de 1,2-dioles insaturados empleando el reactivo de Dess-Martin, ver: Candela, J. L.; Martín, J. I.; Rico, M. R.; Altinel, E.; Arseniyadis, S. *Synlett* **2001**, 5, 597-600.

preparación de la correspondiente enona, mediante la cual se pueda acceder a la síntesis de la *rac*-TTX.

2.4.10. Reducción del grupo ciano de los sililmetoxiacetales **54** y **57**

Históricamente, la reducción selectiva de un grupo ciano siempre ha resultado para los investigadores una etapa dificultosa, más si cabe cuando el producto deseado es el correspondiente aldehído. En la actualidad, existen multitud de reactivos basados en aluminio como son LTEAH y LTBAH,⁸⁰ LDMEDAH,⁸¹ LDBPA,⁸² LDBBA,⁸³ LDBIPA,⁸⁴ capaces de reducir el grupo ciano a su correspondiente aldehído.⁸⁵ Sin embargo, en nuestro grupo de investigación, se optó por la utilización de DIBAL⁸⁶ debido tanto a su bajo coste, como a la amplia experiencia acumulada en nuestro grupo de investigación en cuanto a su utilización.

De este modo, la reducción del grupo ciano de los sililmetoxiacetales **54** y **57** utilizando DIBAL como fuente de hidruro condujo a la formación de los formilmetoxiacetales **62** y **63**, respectivamente.

La reacción del sililmetoxiacetal **54** y DIBAL empleando THF como disolvente condujo tras dos horas de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica a la formación del formilmetoxiacetal **62** con un 32% de rendimiento (Esquema 2.34).

⁸⁰ Brown, H. C.; Shoaf, C. J.; Garg, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 9-10.

⁸¹ Cha, J. S.; Jang, S. H.; Kwon S. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1697-1698.

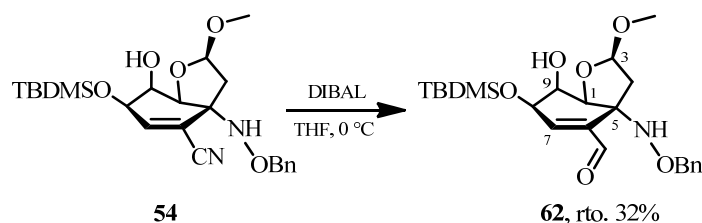
⁸² Ha J. H.; Ahn, J. H.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 121-122.

⁸³ Choi, Y. M.; Choi, S. J.; Eom, K. Y.; Hwang, H.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 2303-2304.

⁸⁴ Choi, Y. M.; Yoo, M.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 473-474.

⁸⁵ Los reductores basados en aluminio indicados anteriormente, son especialmente eficaces para la reducción de cianos aromáticos.

⁸⁶ (a) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627-630.
(b) Para la reducción de un cianuro bencílico utilizando DIBAL como reductor, ver: Stevens, R. V.; DuPree, L. E. Jr.; Loewenstein, P. L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 977-982.



Esquema 2.34. Condiciones de reacción para la reducción del grupo ciano del sililmetoxiacetal **54**.

La asignación estructural del formilmetoxiacetal **62** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.50).

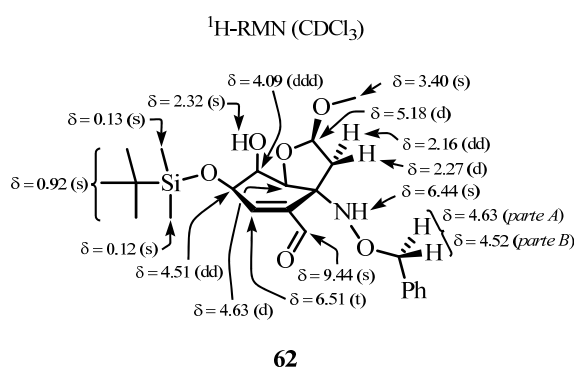


Figura 2.50. Selección de datos espectroscópicos del formilmetoxiacetal **62**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de una señal con apariencia de un singlete a 9.44 ppm que fue asignado al protón del grupo aldehído. Además, también se observaron los tres singletes característicos del grupo TBDMS a 0.92, 0.13 y 0.12 ppm. Los dos singletes ensanchados centrados a 6.44 y 2.32 ppm se asignaron a los protones del grupo amino e hidroxilo, respectivamente, mientras que el singlete que integra para tres protones localizado a 3.40 ppm fue atribuido a los protones del grupo metoxilo situado sobre C-3. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.63 ppm ($J_{AB} = 11.1$ Hz) y cuya parte *B* se

muestra a 4.52 ppm ($J_{AB} = 11.1$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Finalmente, se observaron las señales características de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno apareciendo el protón H-7 a 6.51 ppm como un triplete ($J = 1.7$ Hz), el protón H-3 a 5.18 ppm como un doblete ($J = 5.4$ Hz), el protón H-1 a 4.63 ppm como un doblete ($J = 3.9$ Hz), el protón H-8 a 4.51 ppm como un doblete ($J = 3.0, 1.7$ Hz), el protón H-9 a 4.09 ppm como un doblete de dobletes ($J = 3.9, 3.0, 1.7$ Hz), el protón H-4 a 2.27 ppm como un doblete ($J = 14.1$ Hz) y el protón H-4' a 2.16 ppm como un doblete de dobletes ($J = 14.1, 5.4$ Hz).

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado al formilmetoxiacetal **62**, se observaron los picos m/z 418 ($M-31$)⁺ (asignado a la pérdida de metanol), 450 ($M+H$)⁺ y 472 ($M+Na$)⁺ correspondientes a la estructura propuesta.

H-a, H-b	J_{ab} (Hz)
H-7, H-9	1.7
H-7, H-8	1.7
H-9, H-8	3.0
H-9, H-1	3.9
H-3, H-4'	5.4
H-4, H-4'	14.1

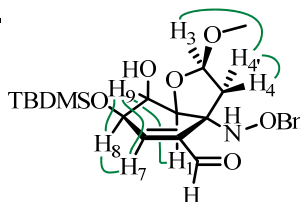


Figura 2.51. Relación de constantes de acoplamiento más significativas del formilmetoxiacetal **62**.

La conformación mayoritaria en disolución del formilmetoxiacetal **62** es una semisilla 9H_1 que se deduce de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.7$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 que implica una orientación *ecuatorial* de este último. Además, el resto de constantes *gauche* encontradas entre los protones H-1 y H-9 ($J_{gauche} = 3.9$ Hz), entre H-8 y H-9 ($J_{gauche} = 3.0$ Hz) y entre H-7 y H-8 ($J_{gauche} = 1.7$ Hz) apoyan la conformación propuesta para el formilmetoxiacetal **62** (Figura 2.51).

Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN del formilmetoxiacetal **62** se pudo observar que las señales asignadas a los protones de la posición C-4 invierten su desplazamiento químico con respecto a lo observado en el caso del sililmetoxiacetal **54**. La presencia de un grupo aldehído sobre la posición C-6 del formilmetoxiacetal **62** posiblemente sea responsable del desapantallamiento sufrido por el protón H-4 (*pro-S*^{*}) de dicho compuesto (Tabla 2.2).

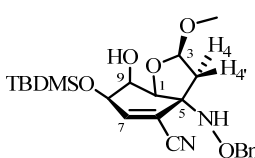
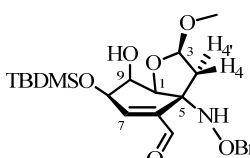
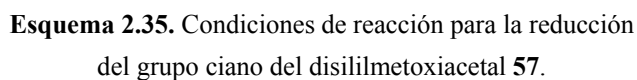
		 54	 62
^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm), J (Hz)	H-1	4.71 (d, 3.5)	4.63 (d, 3.9)
	H-3	5.15 (d, 5.5)	5.18 (d, 5.4)
	H-4	<i>pro-R</i> [*] 2.37 (dd, 13.5, 5.5)	<i>pro-S</i> [*] 2.27 (d, 14.1)
	H-4'	<i>pro-S</i> [*] 1.97 (d, 13.5)	<i>pro-R</i> [*] 2.16 (dd, 14.1, 5.4)
	H-7	6.41 (dd, 1.9, 1.6)	6.51 (t, 1.7)
	H-8	4.37 (dd, 2.7, 1.9)	4.51 (dd, 3.0, 1.7)
	H-9	4.06 (ddd, 3.5, 2.7, 1.6)	4.09 (ddd, 3.9, 3.0, 1.7)
Configuración del estereocentro C-3		<i>R</i> [*]	<i>R</i> [*]

Tabla 2.2. Comparación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de las señales más significativas en ^1H -RMN de los compuestos **54** y **62**.

La configuración *R*^{*} del estereocentro C-3 del formilmetoxiacetal **62** se dedujo de la existencia de una constante de acoplamiento ($J = 5.4$ Hz) entre los protones H-3 y H-4' junto con la ausencia de ella entre los protones H-3 y H-4.



La asignación estructural del formilmetoxiacetal **63** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.52).



313

butildimetilsililo. Los dos singletes que integran para nueve protones cada uno, centrados a 0.91 y 0.80 ppm se asignaron a los dos grupos *terc*-butilo, mientras que los tres singletes de los cuales uno integra para seis protones y los otros dos integran para tres protones cada uno, localizados a 0.08, 0.06 y 0.04 ppm se asignaron a los cuatro grupos metilo. El singlete ensanchado centrado a 6.45 ppm se asignó al protón del grupo amino, mientras que el singlete que integra para tres protones localizado a 3.36 ppm fue atribuido a los protones del grupo metoxilo situado sobre C-3. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.60 ppm ($J_{AB} = 11.0$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.48 ppm ($J_{AB} = 11.0$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Finalmente, se observaron las señales características de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno apareciendo el protón H-7 a 6.53 ppm como un doble doblete ($J = 2.2, 1.5$ Hz), el protón H-3 a 5.04 ppm como un doblete ($J = 5.4$ Hz), el protón H-1 a 4.63 ppm como un doblete ($J = 2.6$ Hz), el protón H-8 a 4.49 ppm como un doble doblete ($J = 3.2, 2.2$ Hz), el protón H-9 a 4.07 ppm como un doble doblete de dobletes ($J = 3.2, 2.6, 1.5$ Hz), el protón H-4 a 2.32 ppm como un doblete ($J = 14.0$ Hz) y el protón H-4' a 2.09 ppm como un doble doblete ($J = 14.0, 5.4$ Hz).

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal asignada al carbono del grupo formilo que aparece a un desplazamiento de 191.8 ppm. Además, también se observaron a 26.1, 25.8, 18.4, 18.2, -4.3, -4.6, -4.8 y -4.9 ppm las señales asignables a los carbonos integrantes de los grupos *terc*-butildimetilsililo. Por otra parte, la señal localizada a 55.0 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre el carbono C-3. Finalmente, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 155.1 ppm, C-6 a 140.0 ppm, C-3 a 106.1 ppm, C-1 a 82.4 ppm, C-9 a 74.9 ppm, C-8 a 71.3 ppm, C-5 a 66.6 ppm y C-4 a 40.8 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 532 ($M-31$)⁺ (asignado a la pérdida de metanol), 564 ($M+H$)⁺ y 586 ($M+Na$)⁺ correspondientes al formilmetoxiacetal **63**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 564.3161 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{29}H_{50}NO_6Si_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda aguda e intensa a 1701 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo aldehído. Además, la banda intensa que se observó a 1089 cm^{-1} fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C. Finalmente, la banda centrada a 1051 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales HMBC, COSY y NOESY (Figura 2.53) se pudo determinar la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del formilmetoxiacetal **63**, así como corroborar la asignación propuesta anteriormente en la Figura 2.52.

H-a, H-b	J_{ab} (Hz)
H-7, H-9	1.5
H-7, H-8	2.2
H-9, H-8	3.2
H-9, H-1	2.6
H-3, H-4'	5.4
H-4, H-4'	14.0

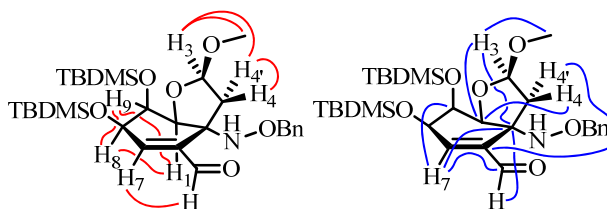


Figura 2.53. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del formilmetoxiacetal **63**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.5$ Hz)⁸⁷ entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 indica una orientación *ecuatorial* este último y por lo tanto una conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno tipo semisilla 9H_1 . El resto de constantes de acoplamiento *gauche* encontradas entre los protones H-1 y H-9 ($J_{gauche} = 2.6$ Hz), entre H-8 y H-9 ($J_{gauche} = 3.2$ Hz) y entre H-7 y H-8 ($J_{gauche} = 2.2$ Hz) apoyan la conformación propuesta para el formilmetoxiacetal **63**.

La configuración R^* del centro estereogénico C-3 del formilmetoxiacetal **63** se determinó en base a la existencia de una constante de acoplamiento ($J = 5.4$ Hz) y un NOE entre los protones H-3 y H-4', junto con la ausencia de ellos entre los protones H-3 y H-4.

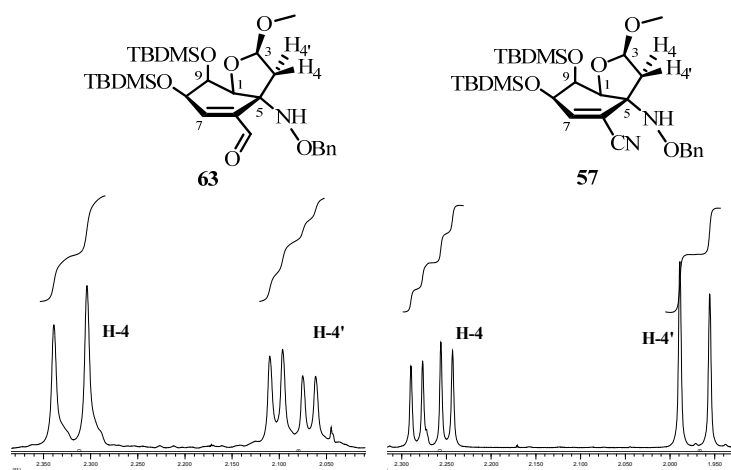


Figura 2.54. Inversión del desplazamiento químico de las señales asignadas a los protones H-4 y H-4' observada en los espectros de ^1H -RMN del formilmetoxiacetal **63** y del disililmetoxiacetal **57**.

⁸⁷ En el espectro COSY, se observó la correspondiente correlación entre los protones H-7 y H-9 asignada a la constante de acoplamiento a larga distancia entre ambos.

En el espectro de ^1H -RMN del formilmetoxiacetal **63**, se observó la inversión del desplazamiento químico de las señales asignadas a los protones H-4 (*pro-S*^{*}) (2.32 ppm) y H-4' (*pro-R*^{*}) (2.09 ppm) con respecto a su desplazamiento químico en el espectro de ^1H -RMN del disililmetoxiacetal **57** (Figura 2.54).

En el caso del formilmetoxiacetal **63**, el protón H-4 (*pro-S*^{*}) se asignó en base a de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-4 y el carbono C-1. Por otra parte, el protón H-4' (*pro-R*^{*}) fue asignado en base a la existencia de un NOE con el protón H-3 y de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-4' y el carbono C-6.

De esta manera, se confirma la asignación propuesta para los protones H-4 (*pro-S*^{*}) y H-4' (*pro-R*^{*}) del formilmetoxiacetal **63** y el desapantallamiento que sobre el protón H-4 (*pro-S*^{*}) ejerce el grupo formilo de la posición C-6.

Por otra parte, el rendimiento observado en la reacción de reducción del grupo ciano de los sililmetoxiacetales **54** y **57** varió considerablemente (Tabla 2.3).

<i>Entrada</i>	<i>Sustrato de Partida:Reductor Relación molar</i>	<i>Producto, rto^a</i>
1	Sililmetoxiacetal 54 :DIBAL 1:2	62 , 32%
2	Disililmetoxiacetal 57 :DIBAL 1:4	63 , 70%

^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna.

Tabla 2.3. Rendimientos obtenidos en la reacción de reducción del grupo ciano de los sililmetoxiacetales **54** y **57**.

Como se observa en la Entrada 2 de la Tabla 2.3, el rendimiento obtenido en la reacción de reducción del grupo ciano del disililmetoxiacetal **57** fue notablemente mayor. Este aumento en el rendimiento de la reacción de reducción del compuesto **57** se puede explicar por un lado debido a la mayor cantidad de reductor utilizado⁸⁸ y por otro debido a la ausencia de hidroxilos libres que reaccionen con el reductor empleado.

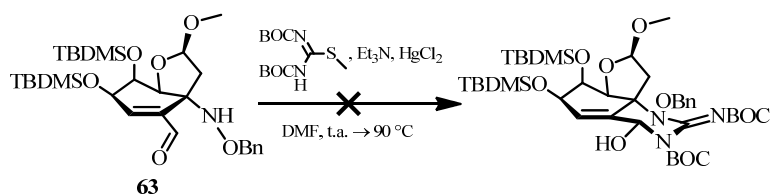
En resumen, se ha conseguido funcionalizar adecuadamente y con buenos rendimientos la futura posición C-4 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol para la posterior formación de la guanidina cíclica característica de la tetrodotoxina.⁸⁹

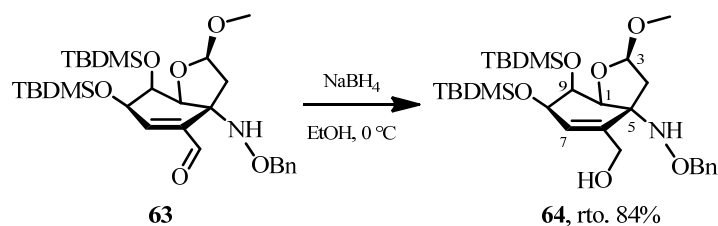
2.4.11. Preparación del hidroximetilacetal **64**

El tratamiento con NaBH₄ de una disolución del formilmetoxiacetal **63** en EtOH, a 0 °C, durante 5 minutos dio lugar al correspondiente hidroximetilacetal **64** con un rendimiento del 84%, tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.36).

⁸⁸ En el caso de la reducción del grupo ciano del sililmetoxiacetal **54**, quedó sin reaccionar un 24% del sustrato de partida.

⁸⁹ El intento de formación de la guanidina cíclica entre las funciones aldehído y amino del formilmetoxiacetal **63** empleando las condiciones usuales (BOCNH-C(=NBOC)-SMe, Et₃N, HgCl₂, DMF) utilizadas en la bibliografía para la síntesis de la tetrodotoxina (BOCNH-C(=NBOC)-SMe, Et₃N, HgCl₂, DMF) resultaron infructuosos. Ver: Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.





Esquema 2.36. Condiciones de reacción para la preparación del hidroximetilacetal **64**.

La asignación estructural del hidroximetilacetal **64** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.55).

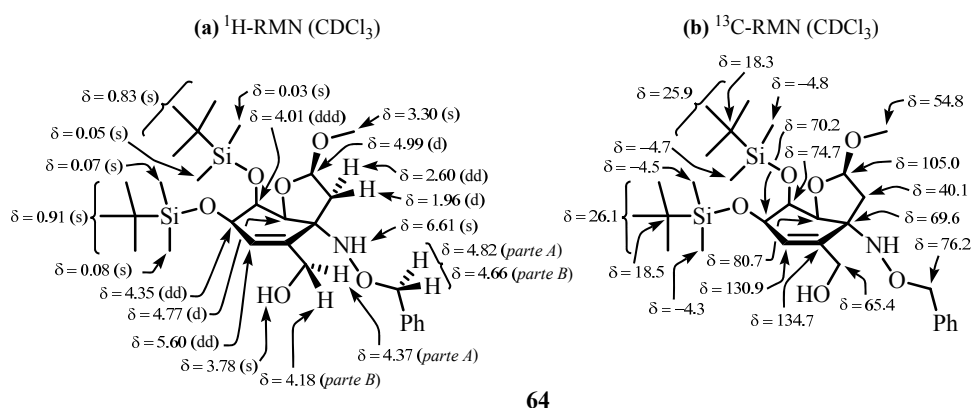


Figura 2.55. Selección de datos espectroscópicos del hidroximetilacetal **64**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un sistema AB cuya parte A aparece a 4.37 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.18 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) y un singlete ensanchado a 3.78 ppm que fueron asignados a los protones del grupo hidroximetilo. Por otra parte, se observó un singlete ensanchado a 6.61 ppm que se asignó al protón del grupo aldehído. A 4.82 y 4.66 ppm, aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 10.8$ Hz) formado por los protones bencílicos. El singlete que integra para tres protones, centrado a 3.30 ppm se asignó a los protones del grupo metoxilo situado sobre C-3. Además,

se conservan las señales características de los grupo *terc*-butildimetilsililo, apareciendo como singletes a 0.91, 0.83, 0.08, 0.07, 0.05 y 0.03 ppm. Por último, se observaron las señales características de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno apareciendo el protón H-7 a 5.60 ppm como un doble doblete ($J = 1.9, 1.7$ Hz), el protón H-3 a 4.99 ppm como un doblete ($J = 5.2$ Hz), el protón H-1 a 4.77 ppm como un doblete ($J = 3.2$ Hz), el protón H-8 a 4.35 ppm como un doble doblete ($J = 2.2, 1.9$ Hz), el protón H-9 a 4.01 ppm como un doble doblete de dobletes ($J = 3.2, 2.2, 1.7$ Hz), el protón H-4 a 2.60 ppm como un doble doblete ($J = 13.4, 5.2$ Hz) y el protón H-4' a 1.96 ppm como un doblete ($J = 13.4$ Hz).

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal asignada al carbono del grupo hidroximetilo que aparece a un desplazamiento de 65.4 ppm. Además, también se observaron a 26.1, 25.9, 18.5, 18.3, -4.3, -4.5, -4.7 y -4.8 ppm las señales asignables a los carbonos integrantes de los grupos *terc*-butildimetilsililo. Por otra parte, la señal localizada a 54.8 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre el carbono C-3. Finalmente, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-6 a 134.7 ppm, C-7 a 130.9 ppm, C-3 a 105.0 ppm, C-1 a 80.7 ppm, C-9 a 74.7 ppm, C-8 a 70.2 ppm, C-5 a 69.6 ppm y C-4 a 40.1 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 534 ($M-31$) $^+$, 566 ($M+H$) $^+$ y 588 ($M+Na$) $^+$ correspondientes al hidroximetilacetal **64**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 566.3314 ($M+H$) $^+$ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda ensanchada 3401 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H del

hidroxilo generado. Además, las bandas intensas que se observaron a 1088 y 1072 cm^{-1} fueron asignadas a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C. Finalmente, la banda centrada a 1038 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los espectros bidimensionales de RMN (HMBC, COSY y NOESY) se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del hidroximetilacetal **64** (Figura 2.56).

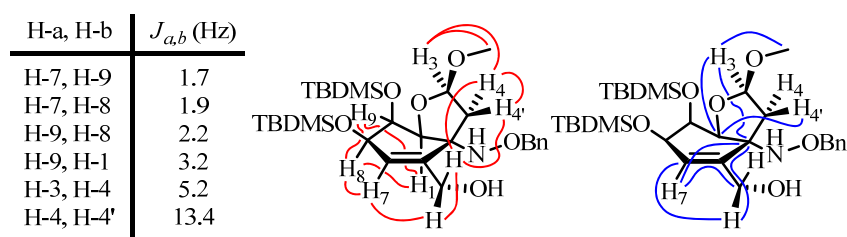


Figura 2.56. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del hidroximetilacetal **64**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.7$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 (de la cual se observa su correspondiente correlación en el experimento COSY) indica una orientación *ecuatorial* de este último y por consiguiente una conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno tipo semisilla 9H_1 . Por otra parte, la existencia de un NOE entre los protones H-1 y H-8 indica una disposición *1,3-diaxial* de ambos protones por la cara β de la molécula. Además, el protón *pro-S*^{*} del metileno alílico presenta sendos NOEs con los protones H-4 y H-4', mientras que el protón *pro-R*^{*} de dicho metileno solamente da lugar a NOE con el protón olefínico H-7. Estos datos solamente son compatibles con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno.

Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del hidroximetilacetal **64** sugieren la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del hidroxilo alílico y el nitrógeno (C-5)-N. La existencia de correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón *pro-R*^{*} del metileno del grupo hidroximetilo y los carbonos C-5 y C-7, junto con los mencionados NOEs entre el protón *pro-S*^{*} del metileno del alílico y los protones H-4 y H-4' indican una orientación espacial preferente del grupo hidroximetilo. Todos estos datos, junto con el desapantallamiento observado para el protón del hidroxilo alílico (3.78 ppm), apoyan la existencia del mencionado enlace de hidrógeno (Figura 2.57).

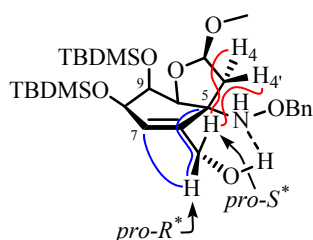


Figura 2.57. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para el hidroximetilacetal **64**.

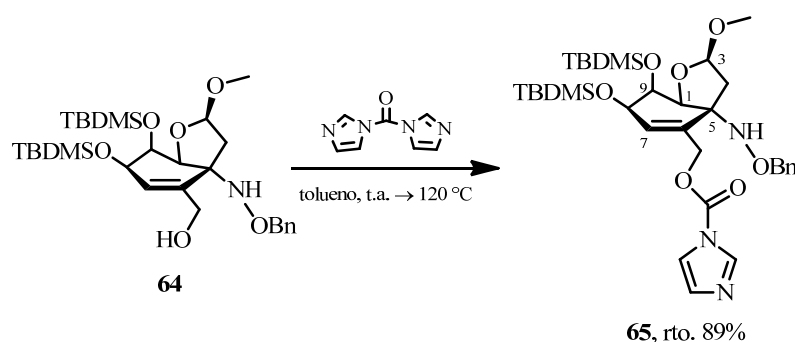
La conformación 9H_1 propuesta para el anillo de ciclohexeno del hidroximetilacetal **64** estará estabilizada por la existencia del enlace de hidrógeno intramolecular planteado entre el protón del hidroxilo alílico y el nitrógeno (C-5)-N.

2.4.12. Preparación del aminocarbamato 65

La formación de carbamatos cíclicos a partir de aminoalcoholes empleando 1,1'-carbonildiimidazol como fuente de carbonilo, está bien

documentada en la literatura.⁹⁰ En este momento, nos planteamos la posibilidad de utilizar este procedimiento para la síntesis de carbamatos cíclicos a partir del hidroxiacetal **64**.

El tratamiento del hidroximetilacetal **64** con 1,1'-carbonildiimidazol, a temperatura ambiente durante 1 hora y posterior calefacción a 120 °C durante 3 horas más, empleando tolueno como disolvente condujo a la formación del aminocarbamato **65** con un 89% de rendimiento tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.37).



Esquema 2.37. Condiciones de reacción para la imidazolilcarbonilación del hidroxilo alílico del hidroximetilacetal **64**.

La elucidación estructural del aminocarbamato **65** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.58).

⁹⁰ (a) Weintraub, P. M.; Blohm, T. R.; Laughlin, M. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 831-833. (b) Rasmusson, G. H.; Reynolds, G. F.; Steinberg, N. G.; Walton, E.; Patel, G. F. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2298-2315.

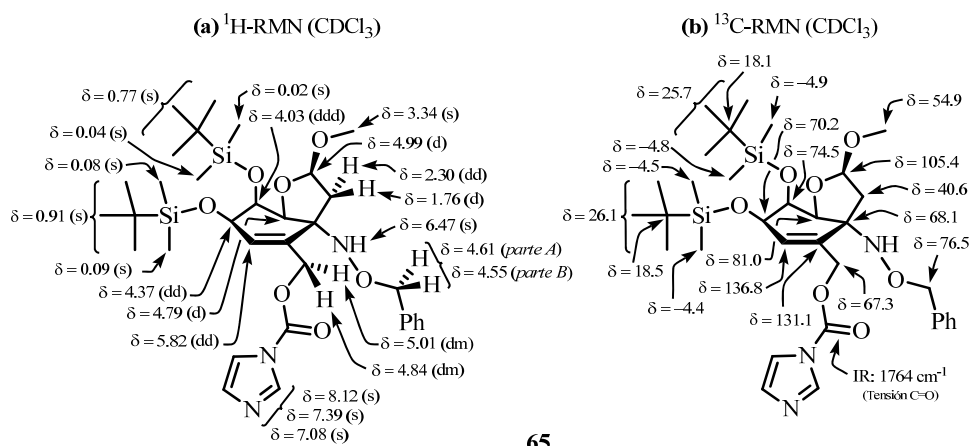


Figura 2.58. Selección de datos espectroscópicos del aminocarbamato **65**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de tres singletes ensanchados a 8.12, 7.39 y 7.08 ppm que se asignaron a los protones del grupo imidazolilo. Además, se observó el desapantallamiento sufrido por los protones del metileno alílico, apareciendo como dos dobles multipletes ($J = 12.1$ Hz) a 5.01 y 4.84 ppm. Por otra parte, se observó un singlete ensanchado a 6.47 ppm que se asignó al protón del grupo aldehído. A 4.61 y 4.55 ppm, aparecen las señales que se asignaron al sistema AB ($J_{AB} = 11.0$ Hz) formado por los protones bencílicos. El singlete que integra para tres protones, centrado a 3.34 ppm se asignó a los protones del grupo metoxilo situado sobre C-3. Además, se conservan las señales características de los grupo *terc*-butildimetilsililo, apareciendo como singletes a 0.91, 0.77, 0.09, 0.08, 0.04 y 0.02 ppm. Finalmente, se observaron las señales características de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno apareciendo el protón H-7 a 5.82 ppm como un doble doblete ($J = 1.9, 1.5$ Hz), el protón H-3 a 4.99 ppm como un doblete ($J = 5.3$ Hz), el protón H-1 a 4.79 ppm como un doblete ($J = 3.1$ Hz), el protón H-8 a 4.37 ppm como un doble doblete ($J = 2.3, 1.9$ Hz), el protón H-9 a 4.03 ppm como un doble doblete de dobletes ($J =$

3.1, 2.3, 1.5 Hz), el protón H-4 a 2.30 ppm como un doble doblete ($J = 13.2, 5.3$ Hz) y el protón H-4' a 1.76 ppm como un doblete ($J = 13.2$ Hz).

En el espectro de ^{13}C -RMN, a 67.3 ppm se observó la señal asignada carbono del metileno alílico.⁹¹ Además, también se observaron a 26.1, 25.7, 18.5, 18.1, -4.4, -4.5, -4.8 y -4.9 ppm las señales asignables a los carbonos integrantes de los grupos *terc*-butildimetilsililo. Por otra parte, la señal localizada a 54.9 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo situado sobre el carbono C-3. Finalmente, se conservan las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 136.8 ppm, C-6 a 131.1 ppm, C-3 a 105.4 ppm, C-1 a 81.0 ppm, C-9 a 74.5 ppm, C-8 a 70.2 ppm, C-5 a 68.1 ppm y C-4 a 40.6 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 548 ($M-111$)⁺ (fue asignado a la pérdida del grupo imidazolilcarbonilo), 660 ($M+H$)⁺ y 682 ($M+Na$)⁺ correspondientes al aminocarbamato **65**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 600.3475 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda a 1764 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo imidazolilcarbonilo. Por otra parte, se observó una banda ensanchada 3369 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace N-H. Además, la banda intensa que se observó a 1095 cm^{-1} fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace Si-O-C. Finalmente, la banda centrada a 1049 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal.

⁹¹ En el espectro de ^{13}C -RMN, no se observó ninguna señal asignable a los carbonos del grupo imidazolilcarbonilo.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y de los experimentos bidimensionales de RMN (HMBC, COSY y NOESY) se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del aminocarbamato **65** (Figura 2.59).

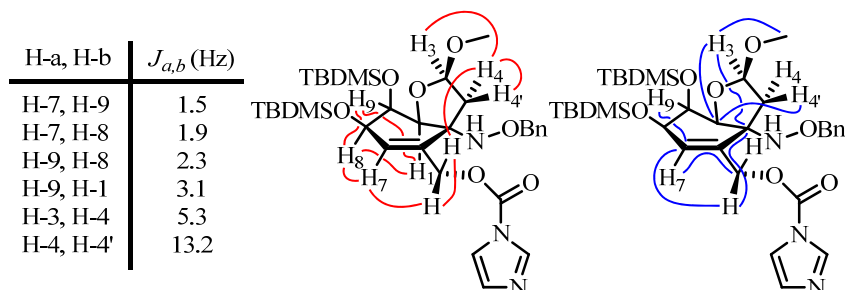


Figura 2.59. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del aminocarbamato **65**.

La conformación tipo semisilla 9H_1 del aminocarbamato **65** se deduce de la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.5$ Hz) entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9, la cual pone de manifiesto la orientación *ecuatorial* del protón H-9. Por otro lado, tanto la existencia de un NOE entre los protones H-1 y H-8 que indica una disposición *1,3-diaxial* de ambos por la cara β de la molécula, como la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-9 y el carbono C-7 que indica una orientación *ecuatorial* de H-9 corroboran la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del aminocarbamato **65**.

Por otro lado, al igual que ocurre en el hidroximetilacetal **64** la existencia de un NOE entre el protón *pro-S*^{*} del metileno alílico y el protón H-4 además de la existencia de sendas correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón *pro-R*^{*} del metileno alílico y los carbonos C-5 y C-7 indican cierta orientación del grupo imidazolilcarboniloxi del aminocarbamato **65**. Estos datos están de acuerdo con la

existencia de un enlace de hidrógeno entre el protón del grupo amino y el oxígeno alílico del grupo imidazolilcarbonilo (Figura 2.60).

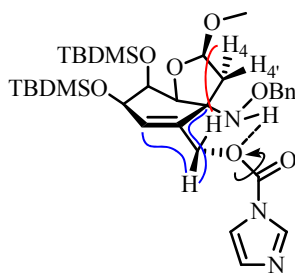


Figura 2.60. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para el aminocarbamato **65**.

En la bibliografía, existen ejemplos para la formación de carbamatos cíclicos a partir de aminoalcoholes empleando 1,1-carbonildiimidazol. En nuestro caso, el tratamiento del hidroximetilacetal **64** con 1,1-carbonildiimidazol condujo inesperadamente, a la formación del aminocarbamato **65**.⁹²

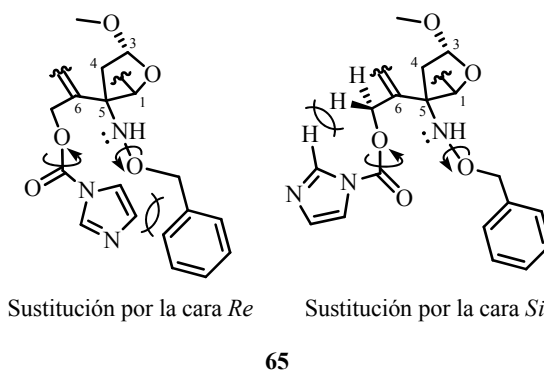


Figura 2.61. Congestión estérica propuesta para el amino carbamato **65**.

⁹² La calefacción en medio ácido (*p*-TsOH soportado) durante 2 días del aminocarbamato **65** no dio reacción, recuperándose el 100% del sustrato de partida.

Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del compuesto **65** sugieren que la congestión estérica producida por los grupos imidazolilcarboniloxi y benciloxi (Figura 2.61), impide la adición intramolecular del nitrógeno del grupo amino tanto por la cara *Re* como por la cara *Si* del grupo carbonilo, impidiendo así la formación de un carbamato cíclico.

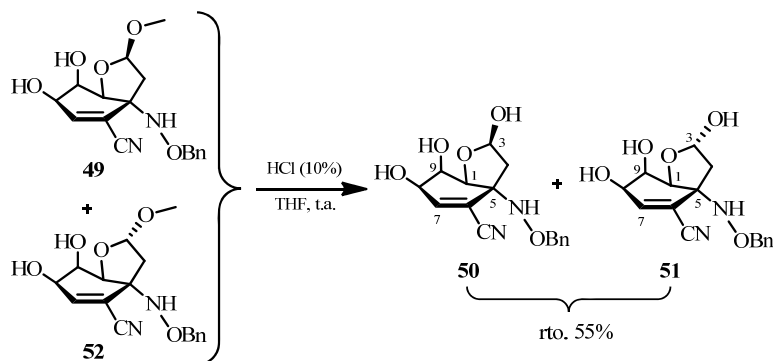
2.4.13. Reacción de hidrólisis del metoxilo del acetal mixto **49**

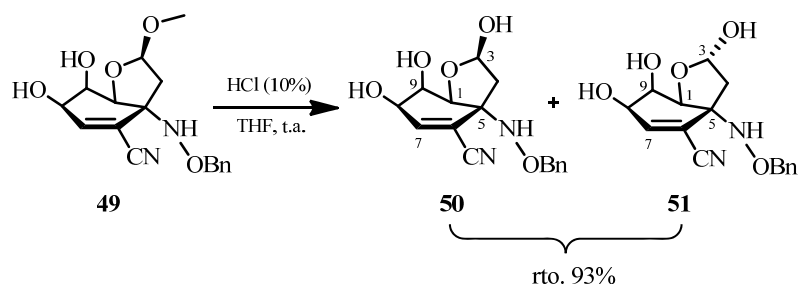
La hidrólisis del grupo metoxilo del acetal mixto **49** por su tratamiento con una disolución de ácido clorhídrico al 10% a temperatura ambiente utilizando THF como disolvente, condujo a la formación de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**⁹³ en una proporción 2:1⁹⁴ con un 93% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.38).⁹⁵

⁹³ Los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** no son separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

⁹⁴ La proporción de los aminohemiacetales epímeros en la posición C-3 **50** y **51** se determinó por la comparación de las integrales de las señales asignadas a los protones H-4' de ambos compuestos.

⁹⁵ El tratamiento de una mezcla de los acetales **49** y **52** en proporción 1.5:1 con una disolución de ácido clorhídrico al 10% en THF condujo a la formación de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** en una proporción 2:1 con un rendimiento del 55%.





Esquema 2.38. Condiciones de reacción para la hidrólisis del metoxilo del acetal **49**.

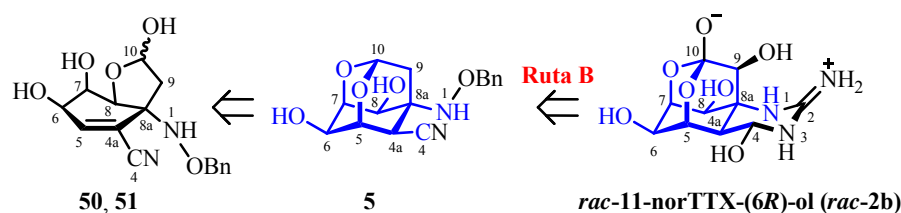
La asignación estructural, el análisis conformacional del anillo de ciclohexeno y el análisis configuracional del estereocentro C-3 de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** se realizó en el apartado 2.3.4. del presente capítulo mediante el análisis de las constantes de acoplamiento y el análisis del espectro HMBC. Así se determinó tanto la conformación tipo semisilla 9H_1 del anillo de ciclohexeno como la configuración R^* y S^* del estereocentro C-3 de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

De esta manera, se ha conseguido la preparación con buenos rendimientos, de los compuestos hemiacetálicos **50** y **51**, los cuales permitirán preparar precursores directos de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol.

2.5. Síntesis de las Estructuras VII.⁹⁶ Preparación del dioxadamantano **5**

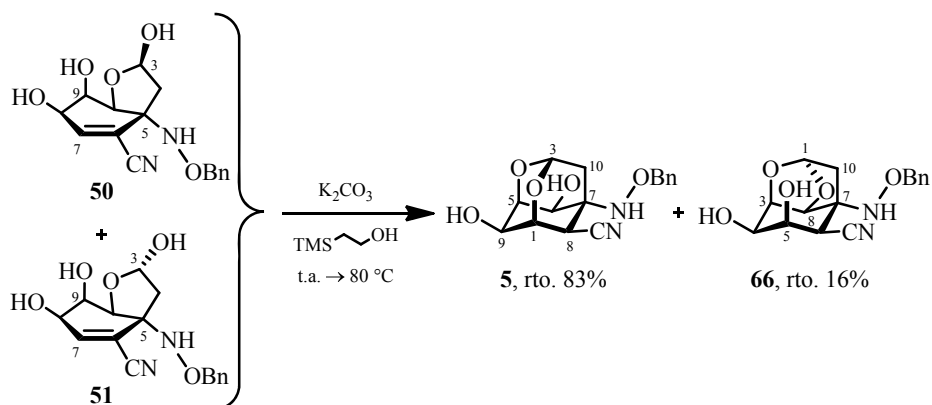
De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema IV, apartado *Objetivos*), una vez sintetizados los hemiacetales **50** y **51** la isomerización y posterior adición intramolecular conjugada ($A_{1,4}$) en medio básico sobre la futura posición C-5 dará lugar al dioxadamantano **5** completándose así la síntesis del *core* de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral (Esquema 2.39).

⁹⁶ Ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Memoria.



Esquema 2.39. Esquema retrosintético del dioxadamantano **5** y su relación estructural con la *rac*-11-norTTX-(6R)-ol (*rac*-**2b**) (en color azul se muestra el esqueleto común).⁹⁷

La reacción de una mezcla 2:1⁹⁸ de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** y una cantidad catalítica de K₂CO₃ utilizando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente durante 1.5 horas a 80 °C, condujo a la formación del dioxadamantano **5** con un 83% de rendimiento y al acetaldiol **66** con un 16% de rendimiento tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 2.40).



Esquema 2.40. Reacción de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** y K₂CO₃.

⁹⁷ Para la preparación de la *rac*-11-norTTX-(6S)-ol (*rac*-**2a**) mediante una inversión de la configuración del hidroxilo (C-6)-OH por reacción de Mitsunobu, ver: Charette, A. B.; Janes, M. K.; Boezio, A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2178-2180.

⁹⁸ La proporción de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** se determinó midiendo las integrales de las señales asignadas que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a un desplazamiento de 5.55 y 5.65 ppm, respectivamente.

La asignación estructural del dioxadamantano **5** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.62).

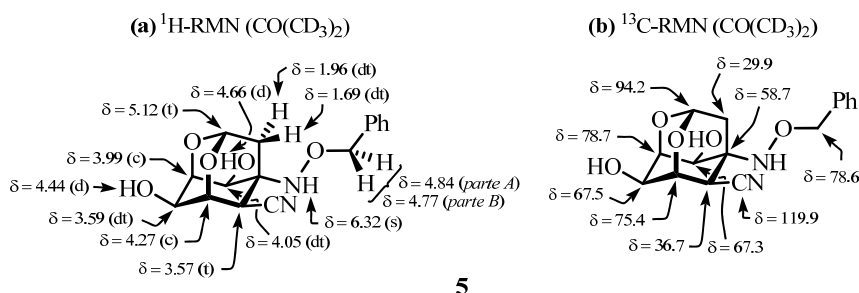


Figura 2.62. Selección de datos espectroscópicos del dioxadamantano **5**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó un singlete ensanchado centrado a 6.32 ppm que se asignó al protón del grupo amino. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.84 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.77 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, los dobletes situados a 4.66 ppm ($J = 5.1$ Hz) y 4.44 ppm ($J = 10.0$ Hz) fueron asignados a los protones de los hidroxilos situados sobre C-6 y C-9, respectivamente. Las demás señales observadas fueron asignadas a la estructura dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] sintetizada. Particularmente, se observó un triplete a 5.12 ppm ($J = 1.8$ Hz) asignado al protón H-3, un cuartete a 4.27 ppm ($J = 1.8$ Hz) atribuido al protón H-1, un doble triplete a 4.05 ppm ($J = 5.1, 1.8$ Hz) asignado al protón H-6, un cuartete a 3.99 ppm ($J = 1.8$ Hz) adjudicado al protón H-5, un doble triplete a 3.59 ppm ($J = 10.0, 1.8$ Hz) asignado a H-9, un triplete a 3.57 ppm ($J = 1.8$ Hz) atribuido a H-8 y finalmente, dos triples a 1.96 y 1.69 ppm ($J = 12.6, 1.8$ Hz) endosados a los protones H-10 y H-10', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN,⁹⁹ se observaron, a los desplazamientos típicos, las señales de los carbonos de la estructura tricíclica del dioxadamantano **5**, apareciendo C-3 a 94.2 ppm, C-5 a 78.7 ppm, C-1 a 75.4 ppm, C-9 a 67.5 ppm, C-6 a 67.3 ppm, C-7 a 58.7 ppm, C-8 a 36.7 ppm y C-10 a 29.9 ppm. Finalmente, se observó una señal a 119.9 ppm que fue asignada al carbono del grupo CN.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al dioxadamantano **5**, se observaron los picos m/z 301 ($\text{M}-17$)⁺, 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 341 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ concordantes con la estructura propuesta. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 319.1301 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3436 cm^{-1} de una banda muy intensa y ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H de los hidroxilos situados sobre los carbonos C-6 y C-9. Además, a 1124 y 1031 cm^{-1} aparecen dos bandas aguda y de intensidad media que fueron asignadas a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del acetal. Finalmente, se observó una banda a 2247 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN realizados (HSQC, HMBC, COSY y NOESY), por un lado se confirmó la asignación estructural propuesta y por otro, se determinó la configuración del nuevo estereocentro C-8 creado (Figura 2.63).

⁹⁹ En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó un fuerte desapantallamiento de la señal asignada al carbono C-5 y por el contrario un fuerte apantallamiento de la señal asignada al carbono C-6 del dioxadamantano **5** respecto a lo observado en los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**, hecho que está de acuerdo con la isomerización propuesta. Además, no aparecen las señales asignadas a los carbonos olefínicos, lo cual confirma la adición $\text{A}_{1,4}$ intramolecular.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-1, H-5	1.8
H-1, H-8	1.8
H-1, H-9	1.8
H-3, H-10	1.8
H-3, H-10'	1.8
H-5, H-6	1.8
H-5, H-9	1.8
H-6, H-10'	1.8
H-6, OH	5.1
H-8, H-10	1.8
H-9, OH	10.0
H-10, H-10'	12.6

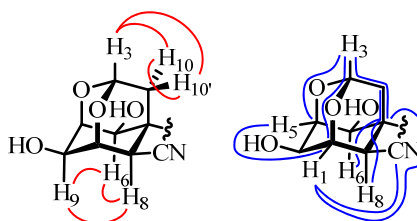


Figura 2.63. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del dioxadamantano **5**.

La existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-3 (5.12 ppm) y los carbonos C-1 (75.4 ppm), C-5 (78.7 ppm) y C-7 (58.7 ppm) indican, claramente que el compuesto **5** presenta una estructura tricíclica [3.3.1.1^{3,7}]. La existencia de sendas correlaciones HMBC a tres enlaces (las cuales no fueron mostradas en la Figura 2.63 para no complicar dicha figura) entre H-1 (4.27 ppm) y C-3 (94.2 ppm) por un lado y entre H-5 (3.99 ppm) y C-3 (94.2 ppm) por otro, confirman la existencia de la estructura dioxadamantánica propuesta.

La existencia de los NOEs entre H-6 (4.05 ppm) y H-8 (3.57 ppm), entre H-6 y H-9 (3.59 ppm) y entre H-8 y H-9 indican una disposición *1,3,5-triaxial* de todos ellos por la cara β de la molécula. Además, la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces entre H-6 y C-10 (29.9 ppm) y entre H-8 y C-10 confirman la disposición *axial* tanto de H-6 como H-8 por la cara β de la molécula. Por otra parte, la correlación HMBC a tres enlaces existente entre el protón H-1 (4.27 ppm) y los carbonos C-3 (94.2 ppm), C-7 (58.7 ppm) y CN (119.9 ppm) muestran una orientación *ecuatorial* del protón H-1, misma

orientación que presenta el protón H-5 (3.99 ppm) deducida de su correlación HMBC con los carbonos C-3 y C-7.

Por otro lado, la existencia de las constantes de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-1 y H-5 ($J_w = 1.8$ Hz), entre H-6 y H-10' ($J_w = 1.8$ Hz) y entre H-8 y H-10 ($J_w = 1.8$ Hz) apoyan la asignación propuesta para el dioxadamantano **5**.

La conformación del anillo carbonado de ciclohexano del dioxadamantano **5** es una silla 7C_9 , la cual está fijada por el puente existente entre las posiciones C-1, C-5 y C-7 y fue confirmada por los datos espectroscópicos mencionados anteriormente.

Por otro lado, la configuración S^* del estereocentro C-8 se determinó en base a los NOEs observados entre el protón H-8 y los protones H-1 y H-6 que ponen de manifiesto la orientación *axial* tanto de H-6 como de H-8 por la cara β de la molécula. Además, la correlación HMBC a tres enlaces del protón H-8 y el carbono C-10 implica un ángulo diedro de 180° entre ambos núcleos, confirmando así la orientación *axial* del protón H-8.

La elucidación estructural del acetaldiol **66**, producto minoritario en la reacción de los aminohemiacetales **50** y **51** y K_2CO_3 , se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 2.64).

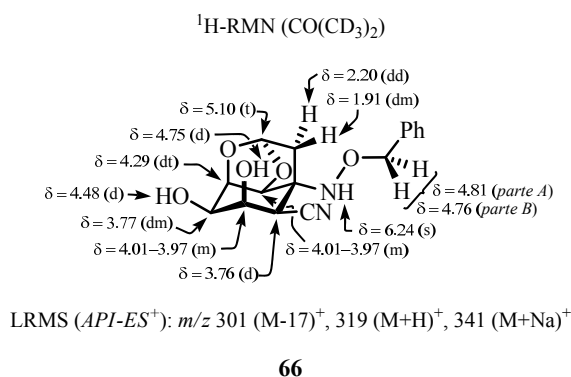
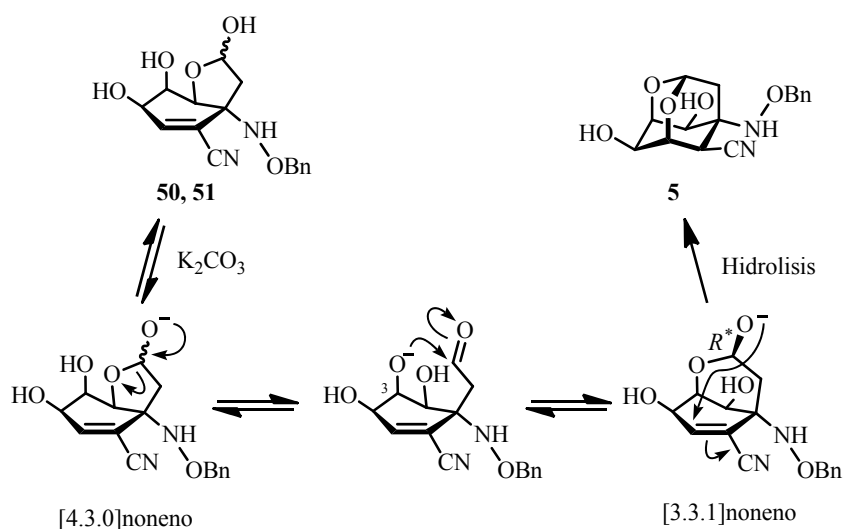


Figura 2.64. Selección de datos espectroscópicos del acetaldiol **66**.

Para explicar la formación del dioxadamantano **5** proponemos el mecanismo indicado en el Esquema 2.41.

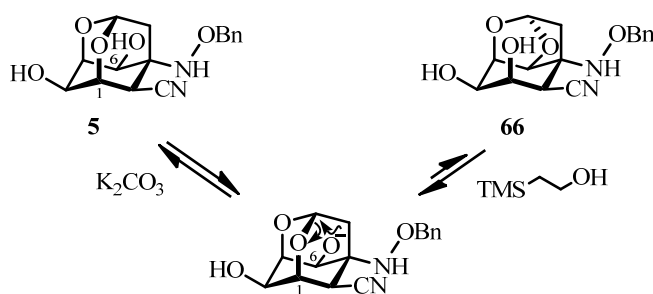


Esquema 2.41. Propuesta mecanística para la preparación del dioxadamantano **5** a partir de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51**.

El proceso se iniciaría con la desprotonación del hidroxilo hemiacetalico de los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** promovida por el medio básico empleado

en la reacción. A continuación, se produciría la isomerización en medio básico de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno a la correspondiente [3.3.1]noneno a través de un intermedio ciclohexénico mediante la apertura del hemiacetal y posterior adición ($A_{1,2}$) del alcóxido (C-3)-O⁻ sobre el grupo carbonilo de dicho intermedio. Debido a las condiciones de control termodinámico bajo las cuales se lleva a cabo la reacción, la configuración reactiva del estereocentro hemiacetalico del intermedio bicíclico [3.3.1]noneno vendrá dada por la estabilidad del producto final. En consecuencia, se propone que la adición conjugada ($A_{1,4}$) intramolecular del alcóxido hemiacetalico sobre el sistema Michael del intermedio bicíclico [3.3.1]noneno y posterior protonación por la cara β de la molécula, daría lugar al dioxadamantano **5**, el cual dispone el grupo ciano en una orientación *ecuatorial*.

Durante el transcurso de la reacción, se observó la formación del acetaldiol **66** mediante TLC, la cual se propone por isomerización del dioxadamantano **5** de acuerdo al Esquema 2.42.



Esquema 2.42. Propuesta mecanística para la formación del acetaldiol **66**.

La desprotonación del hidroxilo (C-6)-OH del dioxadamantano **5** y posterior adición sobre el carbono hemiacetalico, el cual sería activado por la formación de un enlace de hidrógeno entre el disolvente y la función oxigenada (C-1)-O explicaría la obtención del acetaldiol **66**.

En resumen, en el presente capítulo se ha desarrollado una aproximación sintética tanto hacia la *rac*-11-norTTX-(6R)-ol (**rac-2b**) como hacia la *rac*-11-norTTX-(6S)-ol (**rac-2a**) (Ruta B) consiguiendo la preparación de *rac*-(1R,3R,5S,6S,7R,8S,9R)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9-dihidroxi-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.^{1^{3,7}}]decano (**5**) de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado Objetivos (Esquema I).

Se ha conseguido la preparación de la bromo- β -lactama **8** mediante la reacción de cianobromación de la ciclohexenona **9**. De esta manera, se ha conseguido la introducción del carbono C-4 y la funcionalización de la futura posición C-5 para la posterior introducción de la función oxigenada característica de la tetrodotoxina.

La reducción con DIBAL de la bromo- β -lactama **8** y posterior ciclación intramolecular del correspondiente hidroxialdehído generado, permitió la preparación con buenos rendimientos del hemiacetal **16** que incorpora con la estereoquímica contraria el hidroxilo C-6 característico de la *rac*-11-norTTX-(6R)-ol así como la formación de un hemiacetal entre las futuras posiciones C-8 y C-8a de la *rac*-11-norTTX-(6R)-ol, que en etapas posteriores permita la formación del ortoéster propio de ésta.

La desprotección del grupo protector TIPDS del hemiacetal **16** condujo a la formación de los 3-epi-aminohemiacetales **50** y **51**, los cuales tras su posterior tratamiento en medio básico dieron lugar con excelentes rendimientos, al dioxadamantano **5** mediante un proceso de isomerización y posterior ciclación intramolecular.

Con la preparación de *rac*-(1R,3R,5S,6S,7R,8S,9R)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9-dihidroxi-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.^{1^{3,7}}]decano (**5**) se ha conseguido sintetizar el core de la *rac*-11-norTTX-(6R)-ol, el cual incorpora nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos de su esqueleto

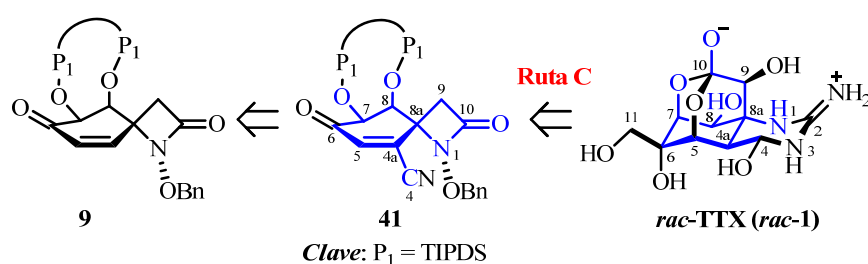
carbonado y contiene con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. Además, posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-7 y C-8 y el nitrógeno N-1 con la disposición estereoquímica adecuada y el hidroxilo (C-6)-OH con la disposición estereoquímica contraria. También contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal y la guanidina cíclica y la introducción del hidroxilo (C-9)-OH característicos de la rac-11-norTTX-(6R)-ol.

CAPÍTULO 3_____

**PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS METILDIOXADAMANTÁNICAS
COMO INTERMEDIOS DE LA TTX**

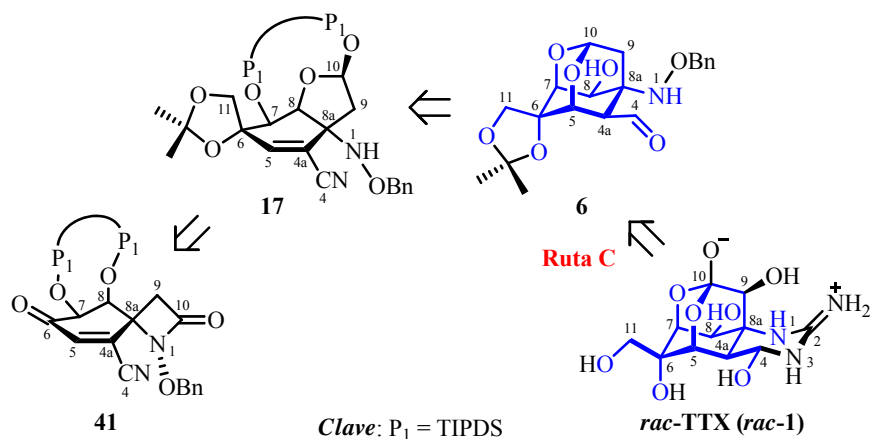
3. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS METILDIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA C

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema I), en el presente capítulo se abordará el desarrollo de la Ruta C para la síntesis total del *core* de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) a partir de la cianociclohexenona **41**, la cual es accesible a partir de la ciclohexenona **9** mediante una cianobromación estereocontrolada del doble enlace y posterior y posterior eliminación de ácido bromhídrico en medio básico para la regeneración de la insaturación entre las futuras posiciones C-4a y C-5 (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Esquema retrosintético de la cianociclohexenona **41** y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra el esqueleto común).

Con el objetivo de preparar el formildioxadamantano **6**, uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral, se desarrollará la Ruta C (Esquema 3.2). Para ello, a partir de la cianociclohexenona **41** mediante la introducción del carbono C-11 convenientemente funcionalizado, reducción quimioselectiva de la agrupación β -lactama y posterior ciclación intramolecular se generará el cianosililacetal **17**. A continuación, la reducción del grupo ciano, desprotección del grupo TIPDS y posterior ciclación intramolecular condujo a la formación del formildioxadamantano **6**.



Esquema 3.2. Esquema retrosintético del formildioxadamantano **6** y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra el esqueleto común).

3.1. Introducción de los futuros carbonos C-4 y C-11. Funcionalización de las posiciones C-6 y C-11

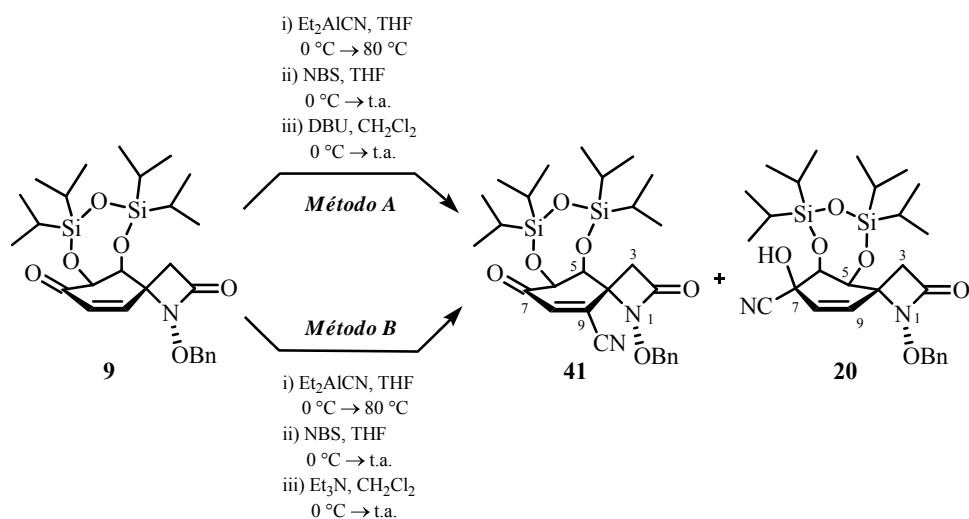
De acuerdo al esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema IV) de la presente Tesis Doctoral, para la síntesis de intermedios dirigidos a la síntesis total de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), será necesaria la introducción mediante la adición conjugada regioselectiva del futuro carbono C-4 y posterior introducción del carbono C-11 convenientemente funcionalizado.

3.1.1. Introducción del futuro carbono C-4 de la TTX. Preparación de la cianociclohexenona **41**

Con el objetivo de preparar intermedios sintéticos que incorporen tanto el carbono C-4, así como la funcionalidad adecuada de la posición C-5 que permita en etapas posteriores permita la incorporación de la función oxigenada propia de la tetrodotoxina, nos planteamos llevar a cabo una adición regioselectiva tipo Michael de cianuro, bromación del enolato de aluminio intermedio y posterior

eliminación en medio básico de ácido bromhídrico, regenerado así la insaturación sobre las posiciones C-4a y C-5.

En este sentido y aprovechando el conocimiento adquirido en la adición conjugada ($A_{1,4}$) de cianuro sobre la ciclohexenona **9** empleando como fuente de cianuro el Et_2AlCN y posterior bromación del enolato intermedio utilizando NBS como fuente de bromo (RUTA B), nos planteamos la posibilidad de la utilización de aminas terciarias (DBU soportada, *Método A* y Et_3N , *Método B*) para promover la eliminación de ácido bromhídrico (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Condiciones de reacción empleadas para la preparación de la cianociclohexenona **41**.

El procedimiento experimental para la preparación de la cianociclohexenona **41** consistió en la calefacción a $80\text{ }^\circ\text{C}$ de una disolución de la ciclohexenona **9** y Et_2AlCN en THF. Después de tres horas de reacción se añadió, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, *N*-bromosuccinimida. Tras completarse la reacción (normalmente entre 25 y 30 min.), la adición de una base (DBU soportada, *Método A* y Et_3N , *Método B*) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ condujo a la formación de la cianociclohexenona **41**, tras su posterior

aislamiento y purificación cromatográfica con los rendimientos indicados en la Tabla 3.1.

<i>entrada</i>	<i>Condiciones de reacción</i>	<i>Productos, rto^a</i>	
		<i>A_{1,4}</i>	<i>A_{1,2}</i>
1	<i>Método A^b</i>	41 , 55%	20 , ---
2	<i>Método B</i>	41 , 49%	20 , 20%

^a Los rendimientos de reacción corresponden a los productos aislados después de su purificación por cromatografía en columna. ^b La base empleada en el *Método A* fue DBU soportada sobre poliestireno con carga 1.15 N/g entrecruzada con 1% de DVB.

Tabla 3.1. Rendimiento de la reacción para la introducción de cianuro sobre el carbono C-9 de la ciclohexenona **9**.

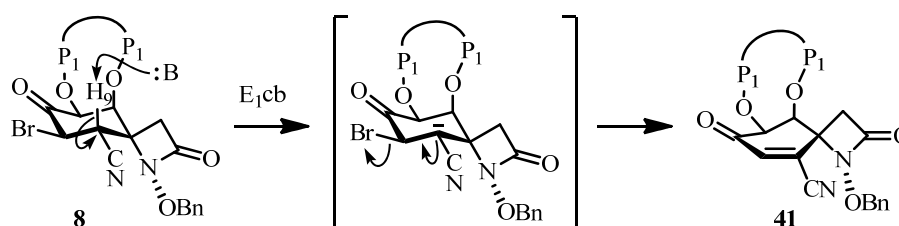
El procedimiento elegido en nuestro grupo de investigación, para la preparación de la cianociclohexenona **41** fue el *Método B* debido a que, aún presentando un rendimiento ligeramente menor (Tabla 3.1), cuando se aumentó la escala de la reacción a multigramo, el procedimiento experimental se simplificaba en gran medida. Además, el elevado precio en el mercado de la DBU soportada¹ nos hizo desechar el *Método A* como procedimiento para la preparación de la ciclohexenona **41** a escala de multigramo.

La elucidación estructural, así como el análisis conformacional del anillo de ciclohexeno de la cianociclohexenona **41** se realizó en el apartado 2.1.2. del capítulo 2 de la sección *Discusión de Resultados* de la presente Tesis Doctoral, mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los espectros

¹ La utilización de DBU no soportada no fue considerada para la preparación de la cianociclohexenona **41** debido a que cuando fue utilizada en reacciones similares (ver la preparación del hemiacetal **16**), durante el tratamiento de la reacción, se formaron emulsiones difíciles de extraer que hicieron oscilar drásticamente el rendimiento de la reacción dependiendo de la eficacia de la extracción realizada.

bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC y NOESY). De esta manera, se propuso una conformación mayoritaria en disolución para el anillo de ciclohexeno de la cianociclohexenona **41** tipo semisilla 5H_6 .

En el apartado 2.1.1. del capítulo 2 de la sección *Discusión de Resultados* de la presente Memoria, ya se discutió ampliamente acerca de la regioselectividad y del transcurso estereoquímico de la reacción de cianobromación de la ciclohexenona **9** empleando Et_2AlCN como fuente de cianuro y NBS como fuente de bromo.²



Esquema 3.4. Propuesta mecanística para la formación de la cianociclohexenona **41** a partir de la bromo-β-lactama **8**.

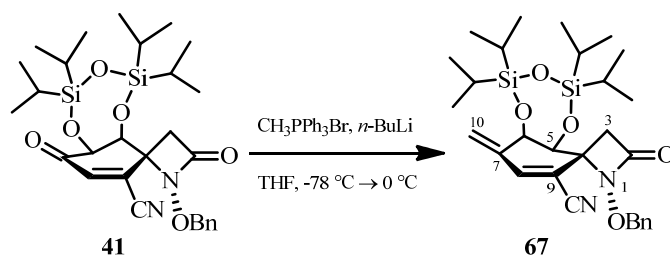
Por otra parte y como se muestra en el Esquema 3.4, la formación de la cianociclohexenona **41** a partir de la bromo-β-lactama **8** en medio básico,³ debido a que ésta presenta una disposición *gauche* entre el protón H-9 y el bromo (C-9)-Br como ya se demostró en el apartado 2.1.1. del capítulo 2, se propone a través de una eliminación $\text{E}_{1\text{cb}}$ promovida por la acidez del protón H-9.

² Como producto mayoritario de la reacción de cianobromación de la ciclohexenona **9** se obtuvo la bromo-β-lactama **8**, la cual presenta una conformación mayoritaria en disolución tipo silla 7C_4 .

³ Para la formación de cetonas cíclicas α,β insaturadas a partir de sus correspondientes α -bromocetonas empleando DBU como base, ver: Watanabe, H.; Yamaguchi, T.; Furuuchi, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 917-919.

3.1.2. Introducción del carbono C-11. Preparación del dieno **67**

La reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41** con trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano, generado *in situ* en el medio de reacción a partir de la correspondiente sal de fosfonio comercial, nos permitió la introducción del futuro carbono C-11 de la *rac*-TTX, preparando así el dieno **67**.



Esquema 3.5. Reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41**.

El procedimiento experimental utilizado para la preparación del fosfano consistió en la adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de argón, de *n*-BuLi sobre una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio⁴ en THF. Tras 15 minutos, y cuando la disolución resultante adoptó un color amarillo brillante, se añadió lentamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una disolución de la cianociclohexenona **41** en THF. Tras 19 horas de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior aislamiento se obtuvo el dieno **67**.⁵

⁴ Cuando para la preparación del dieno **67**, se utilizó yoduro de trifenilmetilfosfonio como precursor del trifenil(metiliden)- λ^5 -fosfano, el procedimiento experimental utilizado fue idéntico al empleado cuando se utilizó bromuro de trifenilmetilfosfonio para llevar a cabo la reacción.

⁵ El residuo obtenido de la reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41** fue utilizado en la siguiente reacción sin ninguna purificación.

La asignación estructural del dieno **67** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.1).⁶

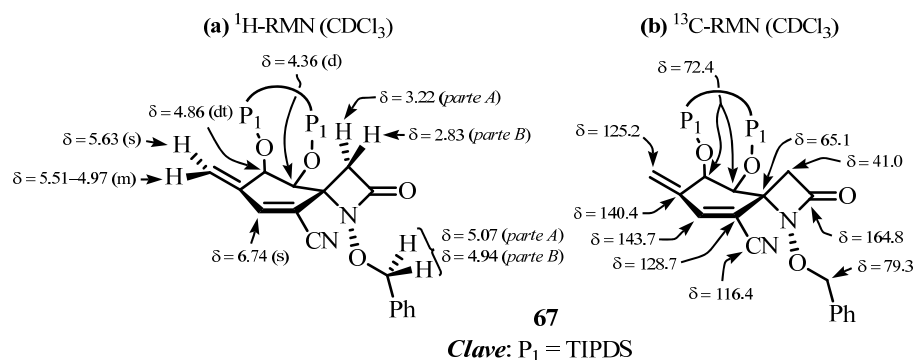


Figura 3.1. Selección de datos espectroscópicos del dieno **67**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observó la aparición de dos señales, un singlete centrado a 5.63 ppm y un multiplete situado entre 5.50-4.97 ppm que integran para un protón cada uno, los cuales fueron asignados a los protones del metilideno de la posición C-10. Por otra parte, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.07 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.94 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, se conservan las señales características de la estructura 1-azaespiro[3.5]noneno apareciendo el protón H-8 a 6.74 ppm como un singlete, el protón H-6 a 4.86 ppm como un doble triplete ($J = 2.6, 1.4$ Hz) y el protón H-5 a 4.36 ppm como un doblete ($J = 2.6$ Hz). Por último, a 3.22 y 2.83 ppm aparecen las señales que fueron asignadas al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.3$ Hz) formado por los protones del metileno de la β-lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

⁶ Los datos espectroscópicos del dieno **67** fueron obtenidos a partir de la purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 20:1) de una pequeña cantidad del bruto de reacción.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de dos señales situadas a 140.4 y 125.2 ppm que fueron asignadas a los carbonos del doble enlace exocíclico, C-7 y C-10, respectivamente. Por otra parte, se observan todas la señales de la estructura 1-azaespiro[3.5]noneno del dieno **67**, apareciendo C-2 a 164.8 ppm, C-8 a 143.7 ppm, C-9 a 128.7 ppm, C-5 y C-6 a 72.4 ppm, C-4 a 65.1 ppm y C-3 a 41.0 ppm. Finalmente, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 116.4 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 555 ($M+H$) $^+$, 577 ($M+Na$) $^+$ y 1131 ($2M+Na$) $^+$ correspondientes al dieno **67**.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda a 3033 cm^{-1} asignada a las vibraciones de tensión del enlace $=\text{CH}_2$. Además, la banda situada a 1629 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}=\text{CH}_2$. Por otra parte, también se observó una banda de poca intensidad a 2220 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del grupo cianuro. Finalmente, a 1787 cm^{-1} se observó la banda asignada a las vibraciones de tensión del grupo $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ de la β -lactama.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los espectros bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC y COSY) se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del dieno **67** (Figura 3.2).

La existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-5 (4.36 ppm) y el carbono C-3 (41.0 ppm) indica una orientación *axial* de dicho protón por la cara β de la molécula, mientras que la observada entre el protón H-6 (4.86 ppm) y los carbonos C-4 (65.1 ppm), C-8 (143.7 ppm) y C-10 (125.2 ppm) ponen de manifiesto la disposición *ecuatorial* del protón H-6.

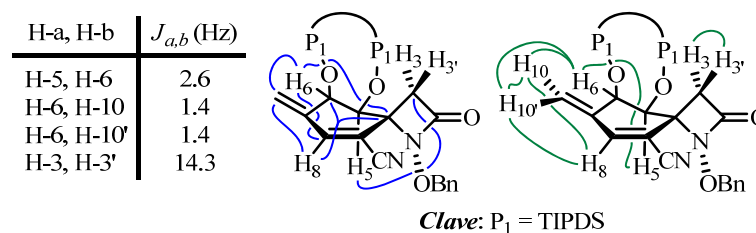
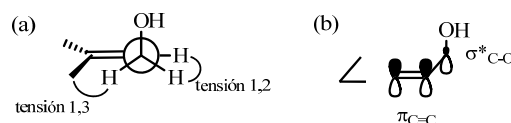


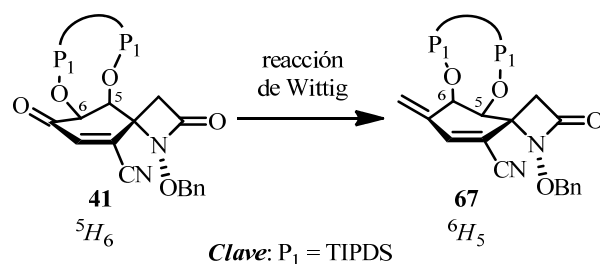
Figura 3.2. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones HMBC (en color azul) y correlaciones COSY (en color verde) más significativas del dieno **67**.

En consecuencia con los datos observados, se propone que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del dieno **67** es una semisilla tipo 6H_5 . Por otra parte, tanto las demás correlaciones HMBC a tres enlaces como los valores de las constantes de acoplamiento y las correlaciones COSY observadas, están de acuerdo con la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del dieno **67**.

Es importante destacar el cambio conformacional que experimenta el anillo de ciclohexeno durante la reacción de Wittig. La semisilla 5H_6 presente en la enona de partida **41**, pasa a ser mayoritariamente una semisilla 6H_5 en el dieno **67**, donde el grupo oxigenado alílico del carbono C-6 ocupa una disposición *axial*^{7,8} (Esquema 3.6).

⁷ De manera general, los alcoholes alílicos tienden a presentar una conformación mayoritaria en la que el hidroxilo se dispone perpendicular al plano que contiene el doble enlace. Esta conformación estaría favorecida por dos motivos: (a) se minimizan las tensiones alílicas [ver: Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860] y (b) presenta una interacción estabilizante por solapamiento entre el orbital antienlazante vacío del enlace C-O (σ^*_{C-O}) y el HOMO del alqueno ($\pi_{C=C}$) [ver: Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, 231, 1108-1117]:





Esquema 3.6. Cambio conformacional en la reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41**.

Una vez incorporado el carbono C-11 de la *rac*-TTX, la oxidación locoselectiva del doble enlace exocíclico $\Delta^{7,10}$ (activado por el oxígeno alílico) del dieno **67**, nos permitiría funcionalizar adecuadamente las futuras posiciones C-6 y C-11 de la *rac*-TTX.

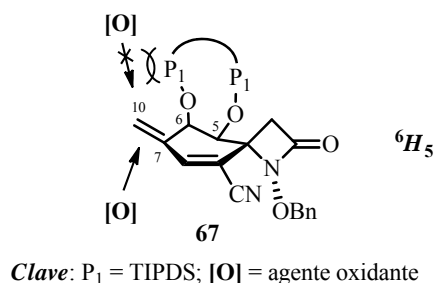


Figura 3.3. Transcurso estereoquímico del proceso de oxidación del doble enlace exocíclico del dieno **67**.

⁸ Sobre el análisis conformacional de alcoholes alílicos y otros sistemas relacionados, ver: (a) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; King, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1947-1951; (b) Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 666-671; (c) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650-663; (d) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672-677; (e) Houk, K. N.; Duh, H. Y.; Wu, Y. D.; Moses, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2754-2755; (f) Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3647-3650; (g) Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166; (h) Para una discusión general sobre tensiones alílicas en anillos de seis miembros, ver: Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.

Con este fin, se estudió el proceso de dihidroxilación de dicho dieno dirigido por el grupo oxigenado de su posición alílica C-6 (Figura 3.3).⁹ Considerando la conformación mayoritaria ⁶H₅ del dieno como la más reactiva y un control estérico de aproximación para el oxidante, la oxidación del doble enlace exocíclico (activado por el oxígeno alílico) se produciría por su cara β, *anti* al voluminoso sililéter *axial* del carbono C-6.

3.1.3. Dihidroxilación loco- y diastereoselectiva del dieno **67**. Preparación del diol **68**

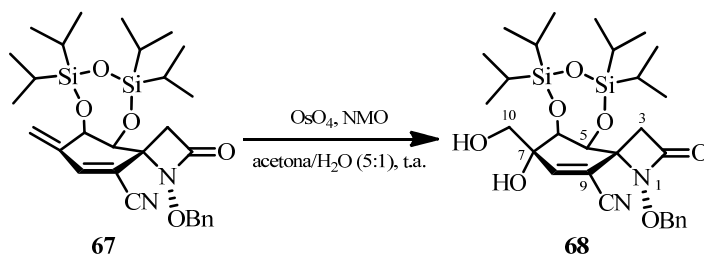
Con objeto de introducir las funciones oxigenadas presentes en las posiciones C-6 y C-11 de la *rac*-TTX, se llevó a cabo la reacción de dihidroxilación estereocontrolada del doble enlace exocíclico Δ^{7,10} del dieno **67**, en las condiciones habituales, empleando tetróxido de osmio como catalizador y 4-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) como cooxidante estequiométrico.¹⁰

El tratamiento del dieno **67** con una cantidad catalítica de tetróxido de osmio y NMO en una mezcla acetona/agua [5:1] dio lugar, después de 17 horas de reacción a temperatura ambiente al diol **68**, tras su posterior aislamiento (Esquema 3.7).¹¹

⁹ Para un revisión bibliográfica sobre reacciones dirigidas por sustrato, ver: Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.

¹⁰ (a) Como ejemplo de dihidroxilación locoselectiva del doble enlace exocíclico de un 3-metilidenciclohexeno, ver; Ogawa, S.; Sato, K.; Miyamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 691-696. (b) Para algunas revisiones bibliográficas sobre la *cis*-dihidroxilación de alquenos con OsO₄, ver: Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547; Lohray, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1317-1349; Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187-213.

¹¹ El residuo obtenido de la reacción de dihidroxilación del dieno **67** fue utilizado en la siguiente reacción sin purificación.



Esquema 3.7. Dihidroxilación loco- y diastereoselectiva del dieno **67**.

La elucidación estructural del diol **68** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.4).¹²

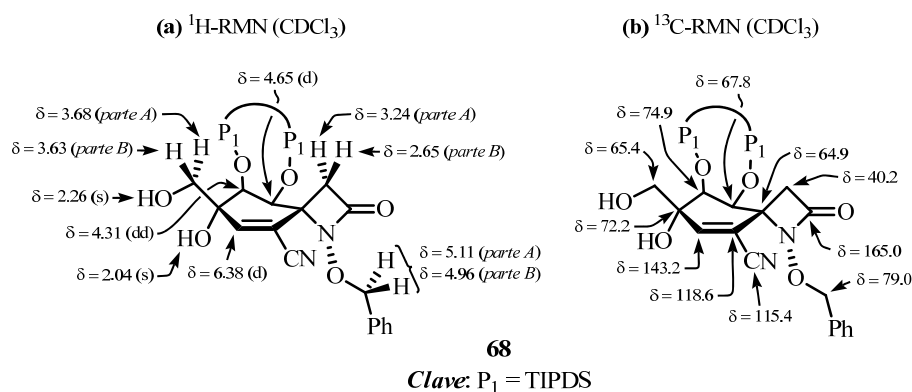


Figura 3.4. Selección de datos espectroscópicos del diol **68**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de dos señales a 3.68 y 3.63 ppm asignadas a la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 10.9$ Hz) constituido por los protones unidos directamente al carbono C-10. Los singletes ensanchados localizados a 2.26 y 2.04 ppm que integran para un protón cada uno, fueron asignados a los protones de los hidroxilos introducidos sobre los carbonos C-7 y C-10. El sistema AB cuya parte A aparece a 5.11 ppm ($J_{AB} = 12.1$ Hz) y

¹² Los datos espectroscópicos del diol **68** fueron obtenidos a partir de la purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 20:1) de una pequeña cantidad del bruto de reacción.

cuya parte *B* se muestra a 4.96 ppm ($J_{AB} = 12.1$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, el doblete centrado a 6.38 ppm ($J = 1.4$ Hz) se asignó al protón olefínico H-8, mientras que los protones H-5 y H-6 se muestran como un doblete ($J = 2.4$ Hz) y como un doble doblete ($J = 2.4, 1.4$) a 4.65 y 4.31 ppm, respectivamente. Finalmente, a 3.24 y 2.65 ppm aparecen las señales que fueron asignadas al sistema *AB* ($J_{AB} = 14.2$ Hz) formado por los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de dos señales a 72.2 y 65.4 ppm que fueron asignadas a los carbonos C-7 y C-10, respectivamente. Por otra parte, se conservan todas las señales de la estructura 1-azaespiro[3.5]noneno del diol **68**, apareciendo C-2 a 165.0 ppm, C-8 a 143.2 ppm, C-9 a 118.6 ppm, C-6 a 74.9 ppm, C-5 a 67.8 ppm, C-4 a 64.9 ppm y C-3 a 40.2 ppm. Finalmente, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 115.4 ppm.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 571 ($(M-17)^+$), 589 ($(M+H)^+$), 611 ($(M+Na)^+$) y 1199 ($(2M+Na)^+$) correspondientes al diol **68**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 606.3040 ($(M+NH_4)^+$) que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta más una molécula de amonio.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda ensanchada a 3438 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H de los grupos hidroxilo generados.¹³ Por otra parte, también se observó una banda de poca intensidad a 2231 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del

¹³ El bajo valor de la frecuencia observado para la banda asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H de los hidroxilos del diol **68**, sugiere la formación de un enlace de hidrógeno entre ambos.

enlace $C\equiv N$ del grupo cianuro. Finalmente, a 1778 cm^{-1} se observó la banda asignada a las vibraciones de tensión del grupo $N-C=O$ del grupo β -lactama.

La conformación del anillo de ciclohexeno del diol **68** fue determinada mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y por los experimentos bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC y COSY) realizados (Figura 3.5).

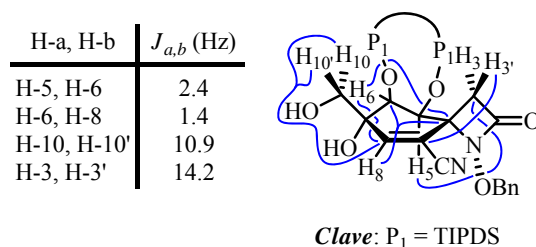


Figura 3.5. Relación de constantes de acoplamiento y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del diol **68**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.4$ Hz) entre el protón olefínico H-8 (6.38 ppm) y el protón H-6 (4.31 ppm) (de la cual se encontró su correspondiente correlación COSY), junto con las correlaciones HMBC a tres enlaces encontradas entre el protón H-6 y los carbonos C-8 (143.2 ppm) y C-4 (64.9 ppm) indican una orientación *ecutorial* de H-6, lo cual implica que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del diol **68** es una semisilla 6H_5 . Además, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-5 (4.65 ppm) y el carbono C-3 (40.2 ppm) implica una orientación *axial* de H-5 por la cara β de la molécula, lo cual está de acuerdo con la conformación propuesta anteriormente para el anillo de seis miembros del diol **68**.

Los experimentos de RMN realizados no fueron concluyentes en cuanto a la configuración relativa del centro estereogénico C-7 del diol **68** y por tanto, en cuanto a la diastereoselectividad facial de la reacción de dihidroxilación del dieno

67. Por otro lado, en nuestro grupo de investigación, se tiene una amplia experiencia en la dihidroxilación de los dobles enlaces exocíclicos de 3-metilidenciclohexenos similares al aquí cuestionado con el sistema OsO₄/NMO.¹⁴ En el caso del dieno **67**, podemos asumir que la adición electrófila del oxidante al doble enlace exocíclico $\Delta^{7,10}$ (activado por el oxígeno alílico) tendría lugar preferentemente por su cara menos impedida, *anti* al grupo sililéter *axial* de la posición alílica C-6.^{15,16} Por ello, podemos asumir que la reacción de dihidroxilación del dieno **67** sucede de manera completamente diastereoselectiva, ya que únicamente se observó la formación de un diastereoisómero, y ocurre por la cara β de la molécula dando como resultado una configuración relativa R^* del estereocentro C-7 generado. Este hecho será confirmado en etapas posteriores de la síntesis.

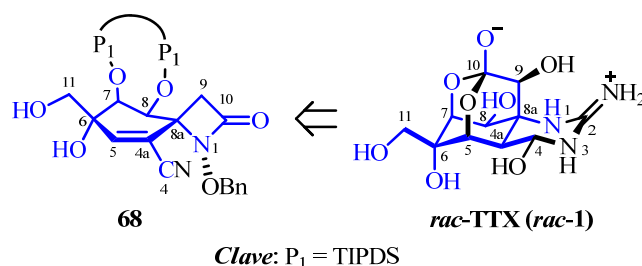
¹⁴ Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del *Core* de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. pp.:236-245.

¹⁵ Sobre la estereoselectividad en la reacción de dihidroxilación de alcoholes alílicos, ver: (a) Cha, J. K.; Kin, N. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1761-1795; (b) Para el caso de olefinas 1,1-disustituidas, ver: Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1698-1700; (c) Como ejemplo de alcoholes alílicos cíclicos, ver: Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Beddoes, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 43-51; Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3407-3410.

¹⁶ Sobre los distintos modelos de estereoinducción propuestos para la dihidroxilación *anti* de alcoholes alílicos catalizada por OsO₄, ver: (a) Modelo empírico de Kishi: Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2247-2255; Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3943-3946; Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3947-3950; (b) Modelo del “efecto alcoxilo interior”: Haller, J.; Strassner, T.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8031-8034; Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3880-3882; Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3951-3954; (c) Modelo propuesto por Vedejs: Vedejs, E.; Dent, W. H., III *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6861-6862; Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1094-1096; (d) Sobre la dihidroxidación *sin* de alcoholes alílicos con OsO₄/TMEDA, ver: Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7946-7956; Donohoe, T. J.; Newcombe, N. J.; Waring, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6881-6885; Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5027-5030.

Por otra parte, de los datos espectroscópicos obtenidos se puede afirmar que la dihidroxilación con OsO_4 del dieno **67** sucede de manera completamente locoselectiva sobre su doble enlace exocíclico.

Desde un punto de vista sintético, el diol **68** es una ciclohexeno-espiro- β -lactama que incorpora los grupos hidroximetilo e hidroxilo sobre C-6 característicos de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) con la estereoquímica apropiada, es decir, con el hidroxilo terciario orientado *anti* respecto a la función oxigenada sobre C-7 (Esquema 3.8).



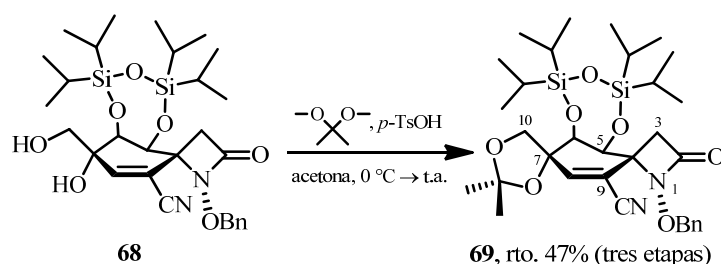
Esquema 3.8. Relación estructural entre el diol **68** y la *rac*-TTX (*rac*-**1**)
(se muestra en color azul se esqueleto común).

3.1.4. Diprotección simultánea de los grupos hidroxilo del diol **68**. Preparación del cianodimetilacetal **69**

A continuación, se protegerán los dos hidroxilos de las posiciones C-7 y C-10 del diol **68** con un grupo protector bifuncional, de manera que reaccione en primer lugar con el hidroxilo menos impedido y la segunda protección sea intramolecular, dando como resultado un ciclo de cinco miembros.

La reacción del diol **68**, 2,2-dimetoxipropano y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en acetona y a temperatura ambiente condujo a la formación en 18 horas

del cianodimetilacetal **69** con un 47%¹⁷ de rendimiento tras su posterior purificación cromatográfica (Esquema 3.9).¹⁸



Esquema 3.9. Condiciones de reacción para la preparación del cianodimetilacetal **69**.

La asignación estructural del cianodimetilacetal **69** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.6).

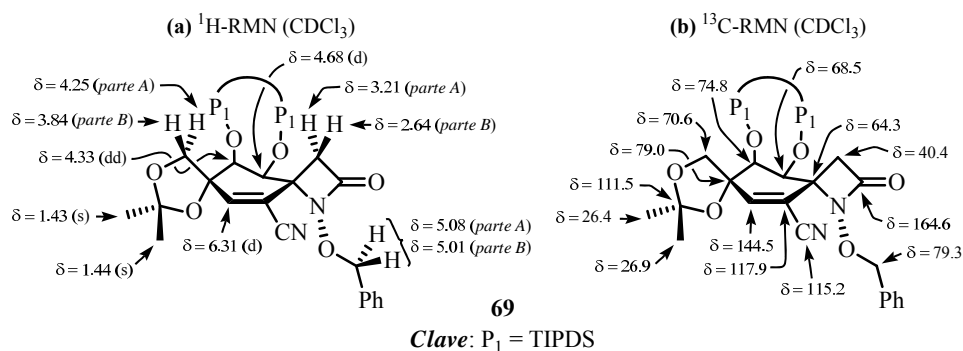


Figura 3.6. Selección de datos espectroscópicos del cianodimetilacetal **69**.

¹⁷ El rendimiento indicado en la reacción de diprotección del diol **68** (Esquema 3.9) es el rendimiento obtenido del cianodimetilacetal **69** tras el encadenamiento de tres etapas sintéticas: (a) reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41** (utilizando bromuro de trifenilfosfonio como precursor del trifenil(metiliden)-λ⁵-fosfano), (b) reacción de dihidroxilación del dieno **67** y (c) diprotección simultánea del diol **68**. Cuando se utilizó yoduro de trifenilmetilfosfonio como precursor del trifenil(metiliden)-λ⁵-fosfano para la preparación del dieno **67**, el rendimiento obtenido del cianodimetilacetal **69** fue del 44%.

¹⁸ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306-318; (b) Konno, H.; Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9399-9408.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de dos singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.44 y 1.43 ppm que fueron asignados a los del grupo protector introducido. La señal con apariencia de doblete ($J = 1.4$ Hz) centrada a 6.31 ppm se asignó al protón olefínico H-8. El sistema AB cuya parte A aparece a 5.08 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz) y cuya parte B se muestra a 5.01 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, el doblete situado a 4.68 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.3$ Hz, se asignó al protón H-5, mientras que el doblete centrado a 4.33 ppm ($J = 2.3, 1.4$ Hz) fue asignado al protón H-6. Localizadas a 4.25 y 3.84 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 9.7$ Hz) asignado a los protones unidos directamente a la posición C-10. Finalmente, el sistema AB cuya parte A aparece a 3.21 ppm ($J_{AB} = 14.0$ Hz) y cuya parte B se muestra a 2.64 ppm ($J_{AB} = 14.0$ Hz) fue asignado a los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de tres señales del grupo isopropilideno introducido. Los dos metilos aparecen a 26.9 y 26.4 ppm, mientras que el carbono cuaternario aparece a 111.5 ppm. Además, se conserva la señal asignada al carbono C-10, la cual aparece a 70.6 ppm. Por otra parte, se observaron todas las señales de la estructura 1-azaespiro[3.5]noneno del cianodimetilacetal **69**, apareciendo C-2 a 164.6 ppm, C-8 a 144.5 ppm, C-9 a 117.9 ppm, C-7 a 79.0 ppm, C-6 a 74.8 ppm, C-5 a 68.5 ppm, C-4 a 64.3 ppm y C-3 a 40.4 ppm. Finalmente, la señal asignada al carbono del grupo ciano aparece a un desplazamiento de 115.2 ppm.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 629 ($M+H$) $^+$, 651 ($M+Na$) $^+$ y 1279 ($2M+Na$) $^+$ correspondientes al cianodimetilacetal **69**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 646.3344 ($M+NH_4$) $^+$

que fue asignado a la fórmula molecular $C_{32}H_{52}N_3O_7Si_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta más una molécula de amonio.

En el espectro de IR, no aparece la banda ensanchada asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H de los hidroxilos del diol **68**. Por otra parte, se observó una banda centrada a 1064 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del grupo acetal introducido. Además, también se observó una banda de poca intensidad a 2225 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace $C\equiv N$ del grupo cianuro. Finalmente, a 1785 cm^{-1} se observó la banda asignada a las vibraciones de tensión del grupo $N-C=O$ del grupo β -lactama.

La conformación del anillo de ciclohexeno del cianodimetilacetal **69** fue determinada mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento y por los experimentos bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC, COSY y NOESY) realizados (Figura 3.7).

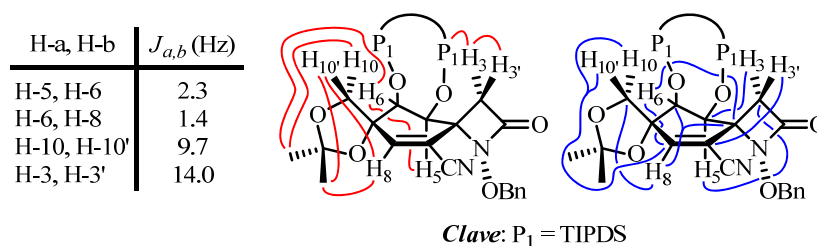


Figura 3.7. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del cianodimetilacetal **69**.

La existencia tanto de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.4\text{ Hz}$) entre el protón olefinico H-8 (6.31 ppm) y el protón H-6 (4.33 ppm), como de sendas correlaciones HMBC a tres enlaces entre este último protón y los carbonos C-4 (64.3 ppm) y C-8 (144.5 ppm) indican la orientación *ecuatorial* de H-6, lo cual implica que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de

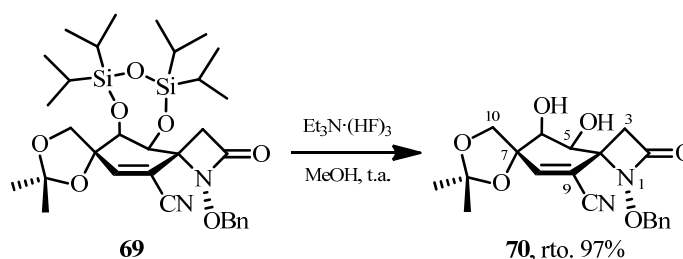
ciclohexeno del cianodimetilacetal **69** es una semisilla 6H_5 . La correlación HMBC a tres enlaces observada entre el protón H-5 (4.68 ppm) y el carbono C-3 (40.4 ppm) implica una orientación *axial* de H-5 por la cara β de la molécula, lo cual confirma la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del cianodimetilacetal **69**.

Asimismo, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón olefínico H-8 y el carbono C-10 (70.6 ppm), junto con el NOE observado entre los protones H-8 y H-10' (3.84 ppm) indican una orientación *ecuatorial* del metileno C-10 (70.6 ppm), disponiendo el oxígeno (C-7)-O en una orientación *axial* por la cara β de la molécula. De esta manera, se confirma la diastereoselectividad facial propuesta anteriormente para la dihidroxilación del dieno **67**, la cual sucede por la cara menos impedida de la molécula, la cara β .

El cianodimetilacetal **69** constituye un adecuado intermedio para la síntesis de la *rac*-TTX, en base a dos motivos: (a) el excelente rendimiento químico con el que se obtiene (47% desde la cianociclohexenona **41**) y (b) la desprotección del grupo TIPDS es ortogonal respecto a los demás grupos protectores presentes en la molécula, pudiéndose eliminar selectivamente por su tratamiento con una fuente de fluoruro.

3.1.5. Desprotección quimioselectiva del grupo TIPDS. Preparación del dimetilacetaldiol **70**

La desprotección quimioselectiva del grupo TIPDS del cianodimetilacetal **69** por su tratamiento con $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ en metanol a temperatura ambiente durante 4 días, dio lugar al correspondiente dimetilacetaldiol **70** con un 97% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.10).



Esquema 3.10. Condiciones de reacción para la desprotección quimiosselectiva del grupo TIPDS del cianodimetilacetal **69**.

La elucidación estructural del dimetilacetaldiol **70** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.8).

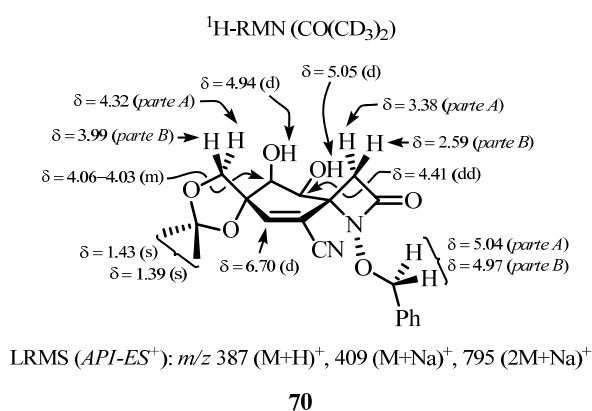


Figura 3.8. Selección de datos espectroscópicos del dimetilacetaldiol **70**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, la aparición de dos dobletes centrados a 5.05 ppm ($J = 6.4$ Hz) y 4.94 ppm ($J = 4.5$ Hz) que fueron asignados a los protones (C-5)-OH y (C-6)-OH, respectivamente. El doblete localizado a 6.70 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.5$ Hz, se asignó al protón olefinico H-8. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 5.04 ppm ($J_{AB} = 11.1$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.79 ($J_{AB} = 11.1$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, el doble doblete situado a 4.41 ppm ($J = 6.4, 1.9$ Hz) se atribuyó al protón

H-5, mientras que el multiplete situado entre 4.06-4.03 ppm que integra para un protón, fue asignado al protón H-6. Centradas a 4.32 y 3.99 ppm aparecen la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 9.6$ Hz) que fueron asignadas a los protones del metileno C-10. Además, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 3.38 ppm ($J_{AB} = 14.3$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 2.59 ppm ($J_{AB} = 14.3$ Hz) fue asignado a los protones del metileno de la β -lactama, H-3 y H-3'. Finalmente, los dos singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.43 y 1.39 ppm se atribuyeron a los metilos del grupo isopropilideno entre las posiciones (C-7)-O y (C-10)-O.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al dimetilacetaldiol **70**, se observaron los picos m/z 387 ($M+H$)⁺, 409 ($M+Na$)⁺ y 795 ($2M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del dimetilacetaldiol **70** se determinó en base al análisis de sus constantes de acoplamiento (Figura 3.9).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-5, H-6	1.9
H-5, OH	6.4
H-6, H-8	1.5
H-6, OH	4.5
H-10, H-10'	9.6
H-3, H-3'	14.3

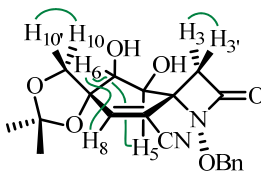


Figura 3.9. Relación de constantes de acoplamiento y correlaciones COSY (en color verde) más significativas del dimetilacetaldiol **70**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.5$ Hz) entre el protón olefínico H-8 y el protón H-6 (de la cual se observa la correspondiente correlación COSY) indica la orientación *ecuatorial* de H-6, lo cual implica que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del

dimetilacetaldiol **70** es una semisilla 6H_5 , misma conformación que la de su precursor.

Por otro lado, la conformación 6H_5 propuesta para el anillo de ciclohexeno del dimetilacetaldiol **70**, probablemente pueda estar estabilizada por la formación de una red de enlaces de hidrógeno inter- e intramoleculares (Figura 3.10).

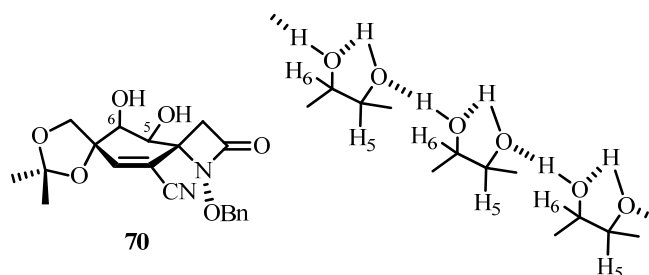


Figura 3.10. Red de enlaces de hidrógeno propuesta para el dimetilacetaldiol **70**.

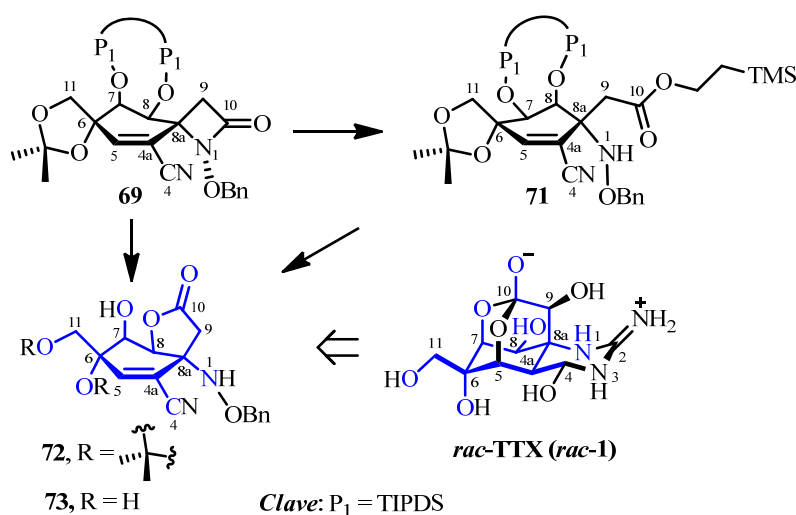
En este sentido, la multiplicidad de la señal de 1H -RMN asignada al hidroxilo (C-5)-OH, un doblete con una constante de acoplamiento $J = 6.4$ Hz con H-5, denota la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular O5-H \cdots O6, mientras que la multiplicidad de la señal de 1H -RMN asignada al hidroxilo (C-6)-OH, un doblete con una constante de acoplamiento $J = 4.5$ Hz con H-6, denota la posible formación de un enlace de hidrógeno intermolecular O6-H \cdots O5.¹⁹

Desde un punto de vista sintético, se ha conseguido la desprotección completamente quimioselectiva del grupo TIPDS con excelentes rendimientos, comprobando así la hipótesis planteada anteriormente en cuanto a la ortogonalidad de los grupos protectores integrantes del cianodimetilacetal **69**.

¹⁹ Si el enlace de hidrógeno intermolecular propuesto entre O6-H \cdots O5 se produjera de forma intramolecular, los modelos moleculares tipo *Dreiding* sugieren un ángulo diedro entre los protones (C-6)-OH y H-6 cercano a 90°.

3.2. Apertura de la funcionalidad β -lactama. Preparación de estructuras ciclohexénicas (Estructuras IV)

Una vez introducidos con la disposición estereoquímica adecuada los oxígenos sobre las futuras posiciones C-6, C-7 y C-8 así como el grupo hidroximetilo de la posición C-6 de la *rac*-TTX, nos planteamos la apertura de la funcionalidad β -lactama de las estructuras 1-azaespiro[3.5]noneno por un lado en condiciones básicas y por otro en condiciones reductoras, secuencias que serán desarrolladas en el presente apartado. De este modo, se prepararán precursores directos de las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno (Estructuras VI), intermedios clave en la síntesis total del *core* de la *rac*-TTX (*rac*-1) (Esquema 3.11).

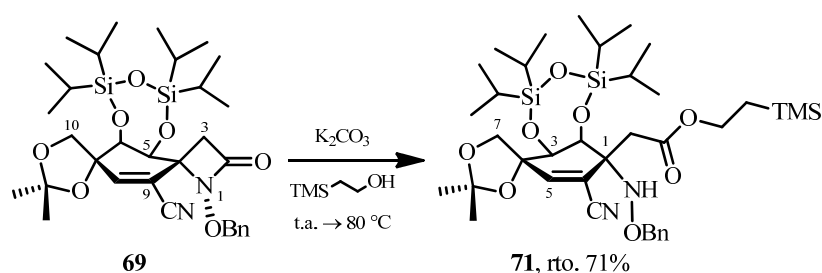


Esquema 3.11. Secuencia sintética propuesta para la preparación de las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-1) (se en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).²⁰

²⁰ Las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno (Estructuras VI, ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Memoria) también serán preparadas mediante la ciclación intramolecular del aminoaldehído obtenido por reducción de la β -lactama del cianodimetilacetal **69**.

3.2.1. Apertura en medio básico de la funcionalidad espiro-β-lactama. Preparación del aminoéster 71

El procedimiento experimental empleado para la preparación de **71** consistió en la calefacción, a 80 °C, del cianodimetilacetal **69** y una cantidad catalítica de K₂CO₃ utilizando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente. Una vez finalizada la reacción, su posterior aislamiento y purificación cromatográfica dio lugar al aminoéster **71** con un 71% de rendimiento (Esquema 3.12).



Esquema 3.12. Condiciones de reacción para la preparación del aminoéster **71**.

La asignación estructural del aminoéster **71** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.11).

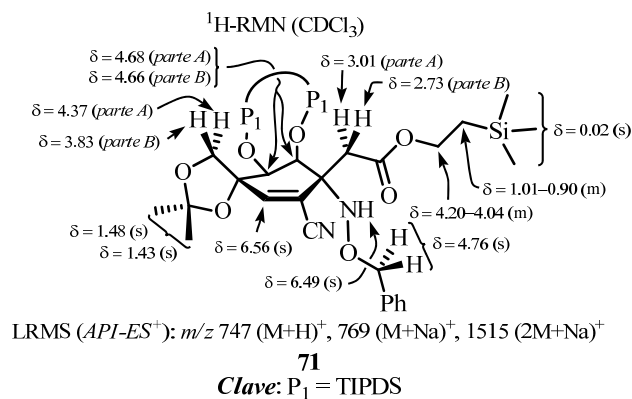


Figura 3.11. Selección de datos espectroscópicos del aminoéster **71**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales asignadas al resto 2-trimetilsililetilo introducido. En concreto, se observaron dos multipletes que integran para dos protones cada uno, los cuales aparecen entre 4.20-4.04 y 1.01-0.90 ppm y un singlete que integra para nueve protones, centrado a 0.02 ppm. Por otra parte, los singletes situados a 6.56 y 6.49 ppm fueron asignados al protón olefínico H-5 y al protón del grupo NH respectivamente, mientras que el singlete centrado a 4.76 ppm que integra para dos protones, se asignó a los protones bencílicos. Centradas a 4.68 y 4.66 ppm aparecen la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 2.7$ Hz) las cuales fueron asignadas a los protones H-2 y H-3. Por otra parte, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.37 ppm ($J_{AB} = 9.3$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 3.83 ppm ($J_{AB} = 9.3$ Hz) fue asignado a los protones unidos al metileno C-7. Además, localizadas a 3.01 y 2.73 ppm se muestran la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 16.1$ Hz) que fueron asignadas a los protones H- α_{C-1} y H- α_{C-1}' . Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.48 y 1.43 ppm se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno entre las posiciones (C-7)-O y (C-10)-O.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 747 ($M+H$) $^+$, 769 ($M+Na$) $^+$ y 1515 ($2M+Na$) $^+$ correspondientes al aminoéster **71**.

La conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del aminoéster **71** no pudo ser determinada inequívocamente mediante el análisis de las constantes de acoplamiento del espectro de ^1H -RMN. Sin embargo, la ausencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-5 y el protón H-3 hace pensar en una orientación *axial* de H-3, la cual imposibilite tal acoplamiento, de manera que la conformación resultante para el anillo de ciclohexeno de dicho compuesto sería una semisilla 2H_3 (Figura 3.12).

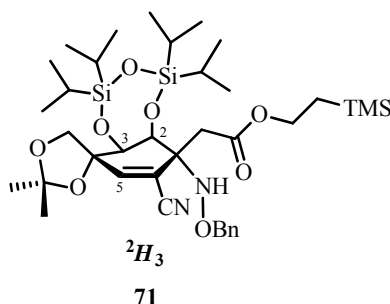


Figura 3.12. Conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del aminoéster **71**.

La conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno de aminoéster **71** dispone la cadena carbonada situada sobre el carbono C-1 en una orientación *pseudoecuatorial*, minimizándose de esta manera las repulsiones estéricas entre dicha cadena y el sililéter cíclico de las posiciones C-2 y C-3.

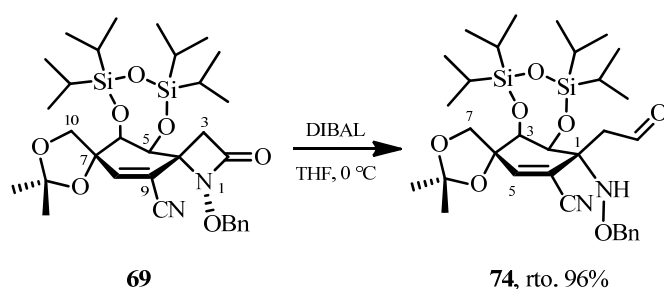
Desde un punto de vista sintético, procesos de ciclación intramolecular del grupo carboxilato del aminoéster **71** permitirían la formación de la función ortoéster propia de la *rac*-TTX.

3.2.2. Reducción quimioselectiva de la funcionalidad β -lactama. Preparación del cianoaminoaldehído **74**

En el apartado 1.3.2.1. del capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral, se hizo una revisión acerca de los métodos existentes en la bibliografía para la obtención de aminoaldehídos a partir de la reducción de β -lactamas. En base a la a los buenos resultados obtenidos en este tipo de procesos cuando se utilizó DIBAL como fuente de hidruro, este será el reactivo elegido para llevar a cabo tal reducción.

El procedimiento experimental para la reducción del cianodimetilacetal **69** por su tratamiento con DIBAL, a 0 °C, durante 1 hora en THF condujo a la

formación del cianoaminoaldehído **74** con un 96% de rendimiento tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.13).



Esquema 3.13. Condiciones de reacción para la reducción quimioselectiva de la funcionalidad β -lactama del cianodimetilacetal **69**.

La elucidación estructural de cianoaminoaldehído **74** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.13).

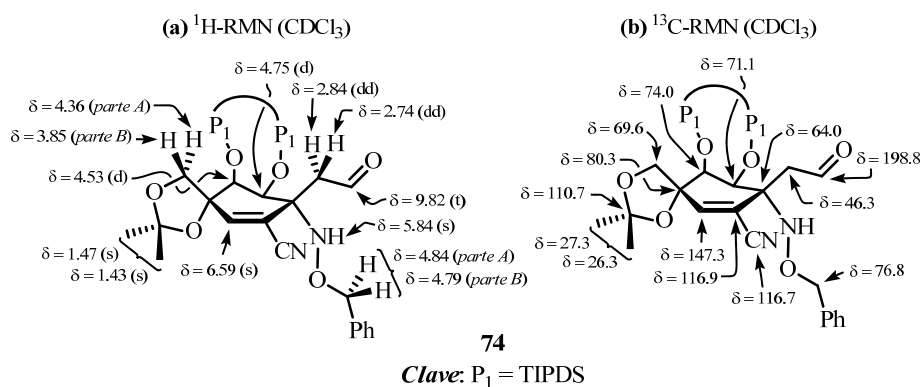


Figura 3.13. Selección de datos espectroscópicos del cianoaminoaldehído **74**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un triplete a 9.82 ppm ($J = 2.5$ Hz) el cual fue asignado al protón del grupo aldehído ($\text{H-}\beta_{\text{C-1}}$), mientras que el singlete ensanchado que aparece a 5.84 ppm se asignó al protón del grupo amino generado. El singlete centrado a 6.59 ppm fue asignado al protón

olefínico H-5. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.84 ppm ($J_{AB} = 11.9$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.79 ppm ($J_{AB} = 11.9$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otro lado, los dobletes centrados a 4.75 ppm ($J = 2.9$ Hz) y 4.53 ppm ($J = 2.9$ Hz) fueron asignados a los protones H-2 y H-3. Centradas a 4.36 y 3.85 aparecen la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 9.4$ Hz) que se asignaron a los protones H-7 y H-7'. Además, los dobles dobletes localizados a 2.84 ppm ($J = 16.8, 2.5$ Hz) y 2.74 ppm ($J = 16.8, 2.5$ Hz) se asignaron a los protones H- α_{C-1} y H- α_{C-1}' , respectivamente. Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.47 y 1.43 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno entre (C-4)-O y (C-7)-O.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó una señal a 198.8 ppm que fue asignada al carbono carbonílico C- β_{C-1} , mientras que la señal asignada al carbono metilénico C α_{C-1} se muestra a 46.3 ppm. Además, se conservan las señales de la estructura metilciclohexeno a sus desplazamientos característicos apareciendo C-5 a 147.3 ppm, C-6 a 116.9 ppm, C-4 a 80.3 ppm, C-3 a 74.0 ppm, C-2 a 71.1 ppm, C-7 a 69.6 ppm y C-1 a 64.0 ppm. Finalmente, centrada a 116.7 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo ciano, mientras que a 110.7, 27.3 y 26.3 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al cianoaminoaldehído **74**, se observaron los picos m/z 631 ($(M+H)^+$), 653 ($(M+Na)^+$) y 1283 ($(2M+Na)^+$) concordantes con la estructura propuesta.

En el espectro de IR, se observó una banda intensa centrada a 1722 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo aldehído, mientras que la banda centrada a 1383 cm^{-1} se asignó a la vibraciones de deformación del enlace C-H de dicho grupo. Además, también se observó una banda centrada a 1060 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del grupo dimetilacetal. Por último, se observó una banda de poca

intensidad a 2226 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del grupo cianuro.

Los experimentos COSY y HMBC realizados, sugieren que el cianoaminoaldehído **74** presenta una conformación mayoritaria en disolución en la cual el anillo de ciclohexeno es una semisilla tipo 3H_2 (Figura 3.14).

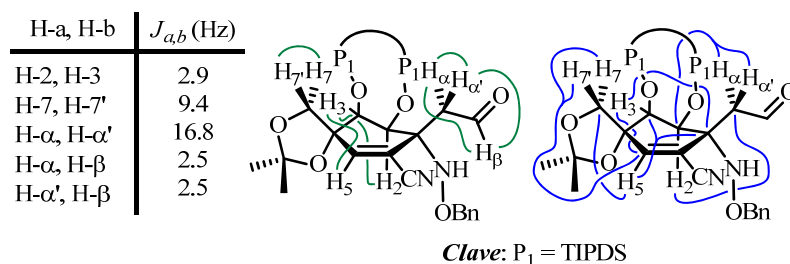


Figura 3.14. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del cianoaminoaldehído **74**.

La orientación *ecuatorial* del protón H-3 se deduce de la correlación COSY que presenta con el protón olefínico H-5²¹ (de la cual no se observó su correspondiente constante de acoplamiento en el espectro de ^1H -RMN) y sus correlaciones HMBC a tres enlaces con los carbonos C-1 y C-5. Además, la disposición *axial* del protón H-2 se deduce de la existencia de la correlación HMBC a tres enlaces con el carbono C- $\alpha_{\text{C-1}}$ del resto 2-oxoetilo. Por otra parte, la correlación HMBC a tres enlaces entre el protón olefínico H-5 y el carbono del metileno C-10 indica la orientación *ecuatorial* de dicho metileno.

Asimismo, se propone que la cadena carbonada *pseudoaxial* del resto 2-oxoetilo situada sobre C-1 adquiere mayoritariamente una orientación que la dispone en *sin* con respecto al grupo amino situado sobre C-1, estando

²¹ La correlación COSY indicada entre los protones H-3 y H-5 implica una disposición coplanar en W entre ellos.

probablemente estabilizada mediante un enlace de hidrógeno intramolecular y minimizándose así las repulsiones estéricas del grupo 2-oxoetilo con el grupo TIPDS (Figura 3.15).

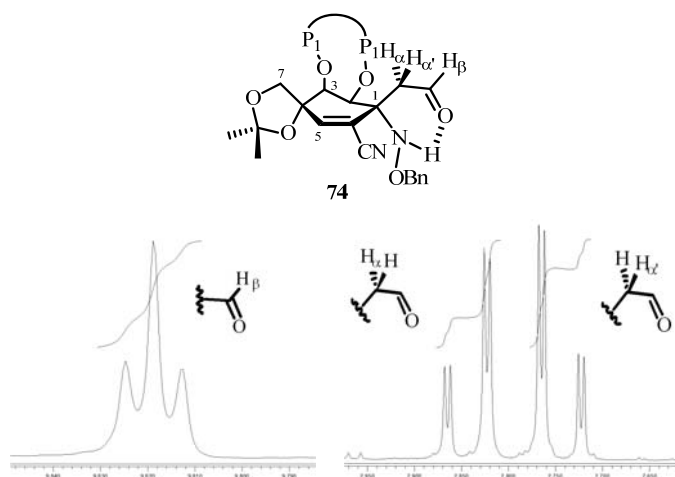


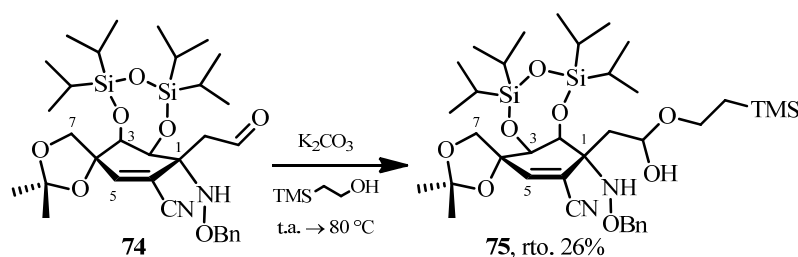
Figura 3.15. Detalle del espectro de ¹H-RMN del cianoaminoaldehído **74**, que ilustra la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular N-H···Oβ.

En este sentido, la multiplicidad de la señal asignada al protón H-β_{C-1}, un triplete con una constante de acoplamiento tipo *gauche* ($J = 2.5$ Hz) con los protones H-α_{C-1} y H-α_{C-1}', denota la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular N-H···Oβ que restringe el giro del resto 2-oxoetilo sobre el carbono C-1.

Desde un punto de vista sintético, se ha conseguido la reducción quimioselectiva de la funcionalidad β-lactama con excelentes rendimientos, generando así un grupo aldehído cuya posterior oxidación generará el ortoéster característico de la *rac*-TTX.

3.2.3. Preparación del aminohemiacetal **75**

El procedimiento experimental empleado para la preparación del aminohemiacetal **75** consistió en la calefacción a 80 °C del cianoaminoaldehído **74** y una cantidad catalítica de K₂CO₃ utilizando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente. Una vez finalizada la reacción, su posterior aislamiento y purificación cromatográfica dio lugar al aminohemiacetal **75** con un 26% de rendimiento (Esquema 3.14).



Esquema 3.14. Condiciones de reacción para la preparación del aminohemiacetal **75**.

La elucidación estructural del aminohemiacetal **75** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.16).

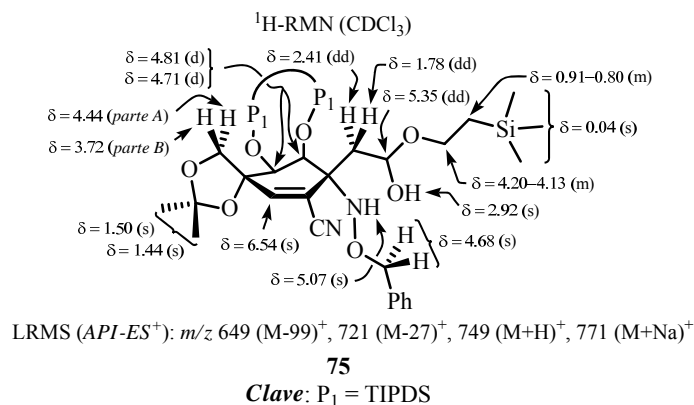


Figura 3.16. Selección de datos espectroscópicos de aminohemiacetal **75**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales asignadas al grupo hemiacetal generado sobre el carbono C- $\beta_{\text{C-1}}$ del aminohemiacetal **75**: un singlete que integra para nueve protones, centrado a 0.04 ppm y dos multipletes que integran para dos protones cada uno, situados entre 4.20-4.13 y entre 0.91-0.80 ppm asignados a los protones del resto 2-trimetilsilietilo, además de un doble doblete centrado a 5.35 ppm ($J = 9.8, 3.7$ Hz) que fue asignado al protón H- $\beta_{\text{C-1}}$ y un singlete ensanchado situado a 2.92 ppm asignado al protón del hidroxilo hemiacetalico. El singlete centrado a 6.54 ppm fue asignado al protón olefínico H-5, mientras que el singlete localizado a 5.07 ppm se asignó al protón amínico. Los dobletes centrados a 4.81 y 4.71 ppm ($J = 2.4$ Hz) fueron asignados a los protones H-2 y H-3. Por otra parte, el singlete que integra para dos protones, localizado a 4.68 ppm fue asignado a los protones bencílicos. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.44 ppm ($J_{AB} = 8.9$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 3.72 ppm ($J_{AB} = 8.9$ Hz) se asignó a los protones H-7 y H-7', respectivamente. Los dobles dobletes ubicados a 2.41 ppm ($J = 13.1, 3.7$ Hz) y a 1.78 ppm ($J = 13.1, 9.8$ Hz) fueron asignados a los protones H- $\alpha_{\text{C-1}}$ y H- $\alpha_{\text{C-1}}'$, respectivamente. Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.50 y 1.44 ppm se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno sobre (C-7)-O y (C-4)-O.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 649 ($\text{M}-99$)⁺ (asignado a la pérdida de 2-trimetilsilietilo), 721 ($\text{M}-27$)⁺ (asignado a la pérdida de cianuro), 749 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 771 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ correspondientes al aminohemiacetal **75**.

Al igual que en el caso del aminoéster **71**, la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno de aminohemiacetal **75** no pudo determinada mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento. Aunque como ya fue mencionado anteriormente, la ausencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-5 y el protón H-3 sugiere una disposición

axial de H-3, que implicaría una conformación tipo semisilla 2H_3 para el anillo de ciclohexeno del aminohemiacetal **75** (Figura 3.17).

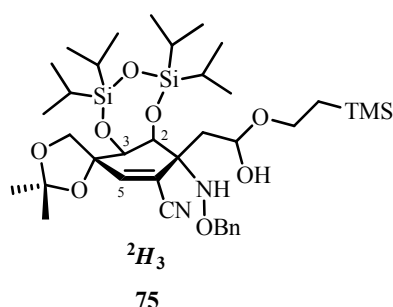


Figura 3.17. Conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del aminohemiacetal **75**.

Asimismo, se propone que la cadena carbonada *pseudoecuatorial* sobre C-1 adquiere mayoritariamente una orientación que la dispone en *sin* con respecto al grupo amino situado sobre C-1, estando probablemente estabilizada mediante un enlace de hidrógeno intramolecular $\text{NH}\cdots\text{O}\beta$ y minimizándose así las repulsiones estéricas del grupo hemiacetalico con el grupo TIPDS. En este sentido, la multiplicidad observada de la señal asignada al protón $\text{H-}\beta_{\text{C-1}}$, un doble doblete con dos constantes de acoplamiento, $J_{\text{anti}} = 9.8 \text{ Hz}$ con $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}'}$ y $J_{\text{gauche}} = 3.7 \text{ Hz}$ con $\text{H-}\alpha_{\text{C-1}}$ está de acuerdo con el modelo propuesto (Figura 3.18).

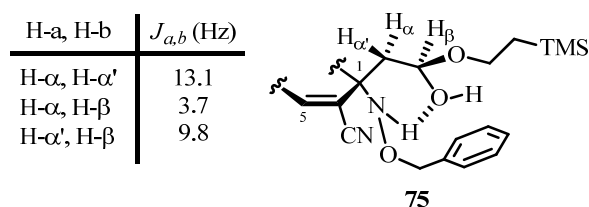
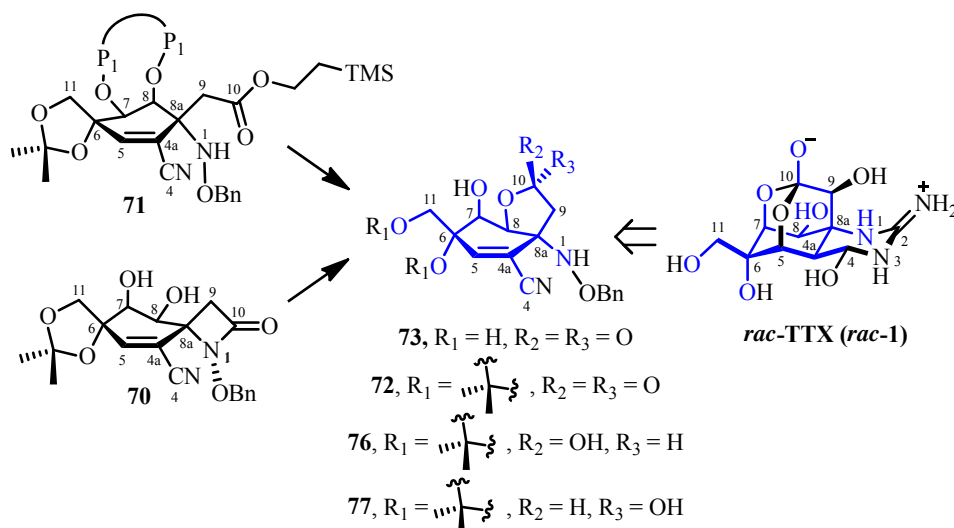


Figura 3.18. Relación de constantes de acoplamiento más significativas del aminohemiacetal **75**.

3.3. Preparación de las Estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno, Estructuras VI

En el presente apartado se abordará la preparación de compuestos bicíclicos [4.3.0]noneno, Estructuras VI (ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Memoria), que llevan incorporado el futuro carbono C-11 de la *rac*-TTX (*rac*-1) a partir de las estructuras espiro-β-lactámicas (estructuras II) y ciclohexénicas (estructuras IV) sintetizadas en la sección anterior (Esquema 3.15).



Esquema 3.15. Secuencia sintética propuesta para la preparación de las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-1) (se en color azul se muestra el esqueleto común entre ambas).

3.3.1. Ciclación intramolecular locoselectiva de la función β-lactama.

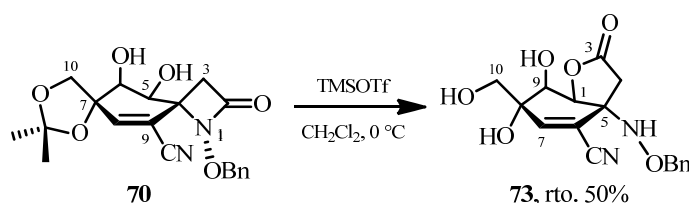
Preparación de la γ-lactona 73

Los triflatos de trialquilsililo son agentes sililantes altamente reactivos. Las reacciones de sililación se llevan a cabo en presencia de una base, habitualmente una amina terciaria, que captura el ácido tríflico liberado en el

proceso, y a una temperatura entre 0 y 20 °C, lo que suele evitar reacciones secundarias. Sin embargo, en ausencia de base, pueden actuar como ácidos de Lewis.²²

Con objeto de estudiar la posible aplicación sintética del empleo de triflatos de trialquilsililo para la preparación de estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno a partir de hidroxiespiro[3.5]-β-lactamas, y en base a la experiencia acumulada en nuestro grupo de investigación,²³ se decidió ensayar la reacción de triflato de trimetilsililo y dimetilacetaldiol **70**.

El procedimiento experimental para la preparación de la γ-lactona **73** consistió en el tratamiento de una disolución del dimetilacetaldiol **70** en CH₂Cl₂ con TMSOTf, a 0 °C, durante 4.5 horas. Tras completarse la reacción, el aislamiento y posterior purificación cromatográfica condujo a la obtención de la γ-lactona **73** con un 50% de rendimiento (Esquema 3.16).



Esquema 3.16. Condiciones de reacción para la preparación de la γ-lactona **73**.

La asignación estructural de la γ-lactona **73** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.19).

²² Los triflatos de trialquilsililo son excelentes agentes sililantes que también se pueden comportar como ácidos de Lewis. Como ejemplo, ver: Emde, H.; Domsch, D.; Feger, H.; Frick, U.; Gözt, A.; Hergott, H. H.; Hofmann, K.; Kober, W.; Krägeloh, K.; Oesterle, T.; Steppan, W.; West, W.; Simchen, G. *Synthesis* **1982**, 1-26.

²³ Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del Core de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. pp.:150-154.

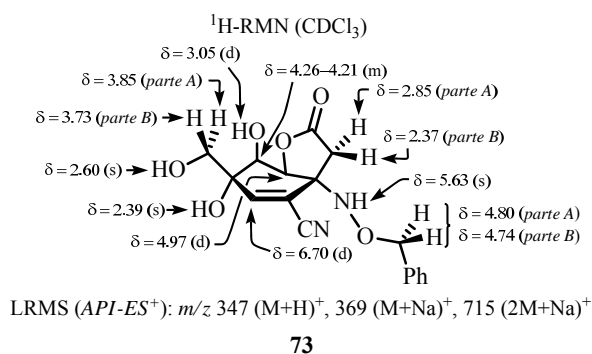


Figura 3.19. Selección de datos espectroscópicos de la γ -lactona **73**.

En el espectro de ¹H-RMN, la señal situada a 6.70 ppm con apariencia de un doblete con una constante de acoplamiento $J = 0.8$ Hz, fue asignada al protón olefínico H-7, mientras que el singlete centrado a 5.63 ppm se atribuyó al protón del grupo amino. La señal asignada al protón H-1 aparece como un doblete a 4.97 ($J = 3.4$ Hz), mientras que la señal asignada al protón H-9 se muestra como un multiplete situado entre 4.26-4.21 ppm. Por otro lado, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.80 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.74 ppm ($J_{AB} = 11.5$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Centradas a 3.85 y 3.73 ppm aparecen la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 11.3$ Hz) atribuidas a los protones H-10 y H-10', respectivamente. El doblete situado a 3.05 ppm ($J = 4.8$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo (C-9)-OH, mientras que los singletes centrados a 2.60 y 2.39 ppm fueron correlacionados con los protones de los hidroxilos primario y terciario, respectivamente. Por último, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 2.85 ppm ($J_{AB} = 17.8$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 2.37 ppm ($J_{AB} = 17.8$ Hz) fue asignado a los protones H-4 y H-4', respectivamente.

En el espectro de masas LRMS (API-ES⁺) realizado, se observaron los picos *m/z* 347 (M+H)⁺, 269 (M+Na)⁺ y 715 (2M+Na)⁺ correspondientes a la γ -lactona **73**.

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ^1H -RMN, se determinó la locoselectividad de la reacción de ciclación intramolecular, así como la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno de la γ -lactona **73**, (Figura 3.20).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-1, H-9	3.4
H-7, H-9	0.8
H-4, H-4'	17.8
H-10, H-10'	11.3
H-9, OH	4.8

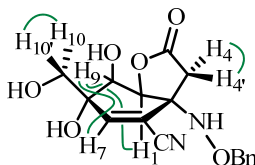
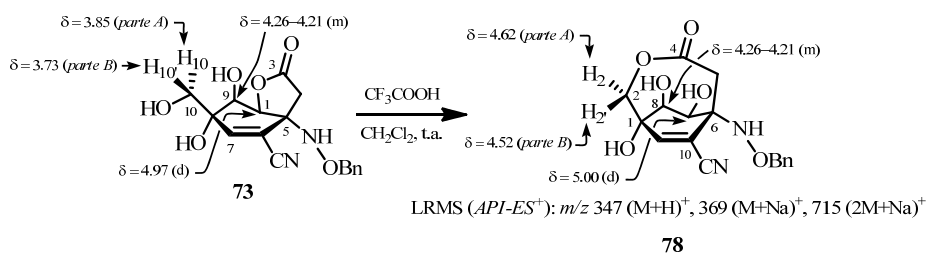


Figura 3.20. Relación de constantes de acoplamiento más relevantes de la γ -lactona **73**.

La existencia de una constante de acoplamiento entre el protón del hidroxilo *axial* (C-9)-OH y su protón *vecinal* H-9 ($J = 4.8$ Hz), además de un fuerte desapantallamiento del protón H-1 (4.97 ppm) respecto a su protón equivalente en el dimetilacetaldiol **70** (H-5, 4.41 ppm), implica que la ciclofuncionalización que conduce a la formación de la γ -lactona **73** se ha producido de manera completamente locoselectiva sobre el hidroxilo (C-1)-OH.²⁴

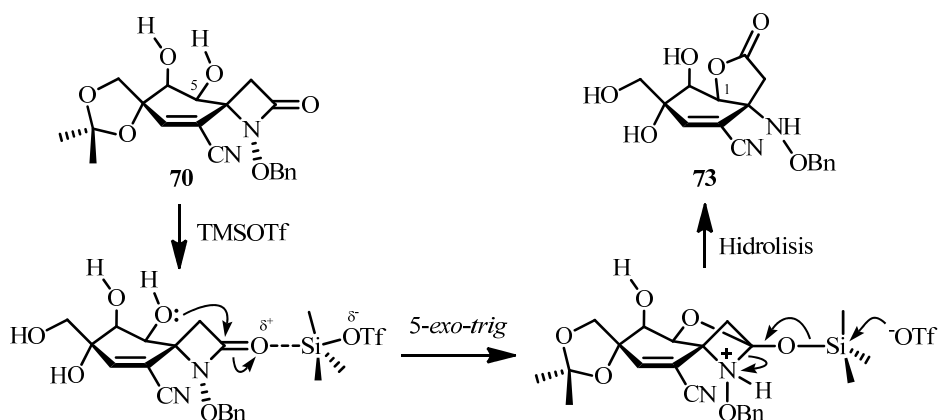
²⁴ Teniendo en cuenta la locoselectividad observada en la reacción de ciclofuncionalización del dimetilacetaldiol **70**, nos propusimos ensayar condiciones ácidas más drásticas que promoviesen una posible isomerización de la γ -lactona **73**, empleando un exceso de CF_3COOH en CH_2Cl_2 . Después de 3.5 días a temperatura ambiente, se obtuvo la biciclo[4.2.2]lactona **78** (rto. 77%) y producto de partida sin reaccionar.



En ningún caso, la γ -lactona **73** isomerizó a la correspondiente biciclo[3.3.1]lactona, que presentaría un puente lactónico equivalente al observado en el tautómero lactona-TTX.

Por otra parte, la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 0.8$ Hz) entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9 indica una orientación *ecuatorial* H-9, implicando una disposición coplanar en W de ambos protones, y por ende, una conformación tipo semisilla 9H_1 del anillo de ciclohexeno del compuesto bicyclico **73**.

Para explicar la formación del γ -lactona **73** se propone el mecanismo indicado en el Esquema 3.17. El proceso se iniciaría mediante un ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno de la posición C-5 sobre el carboxilo de la β -lactama del dimetilacetaldiol **70** activado por su coordinación con el TMSOTf. Esta ciclación *5-exo-trig*, favorecida por las reglas de Baldwin,²⁵ formaría un intermedio tricíclico altamente tensionado que evoluciona en el medio de reacción para dar lugar a la γ -lactona **73**.



Esquema 3.17. Propuesta mecanística para la formación de la γ -lactona **73** promovida por TMSOTf (ácido de Lewis).

Desde un punto de vista metodológico, el tratamiento con TMSOTf del dimetilacetaldiol **70** en CH_2Cl_2 constituye un excelente método de protección

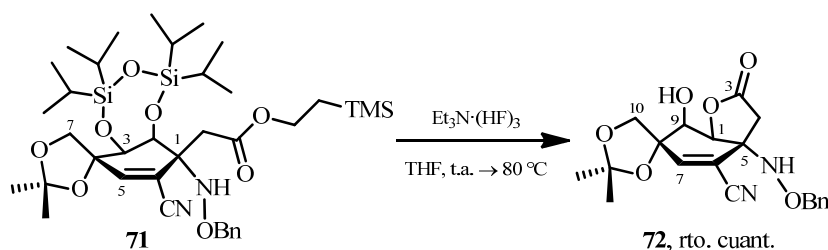
²⁵ (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3746-3852.

intramolecular de su hidroxilo C-5 mediante la formación de la γ -lactona **73** con rendimientos moderados.

Además, desde un punto de vista sintético, con la preparación de la γ -lactona **73** se ha conseguido el acceso a intermedios que incorporan el resto hidroximetilo y el grupo hidroxilo sobre la posición C-6 con la estereoquímica adecuada característicos de la *rac*-TTX. Además, la función γ -lactona permitirá en etapas posteriores de la síntesis, la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-TTX de manera rápida y sencilla,²⁶ así como la formación de la funcionalidad ortoéster propia de ésta.

3.3.2. Preparación de la dimetilacetal- γ -lactona 72

La completa desprotección de los sililéteres del aminoéster **71** por su tratamiento con $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$, a 80 °C, utilizando MeOH como disolvente condujo a la formación de la dimetilacetal- γ -lactona **72** con un rendimiento cuantitativo, tras su aislamiento y posterior purificación cromatográfica (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Condiciones de reacción para la preparación de la dimetilacetal- γ -lactona **72**.

²⁶ Como ejemplo para la introducción de un hidroxilo en α a una lactona cíclica, ver: Anderson, J. C.; Ley, S. V.; Santafianos, D.; Sheppard, R. N. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6813-6850.

La elucidación estructural de la dimetilacetal- γ -lactona **72** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.21).

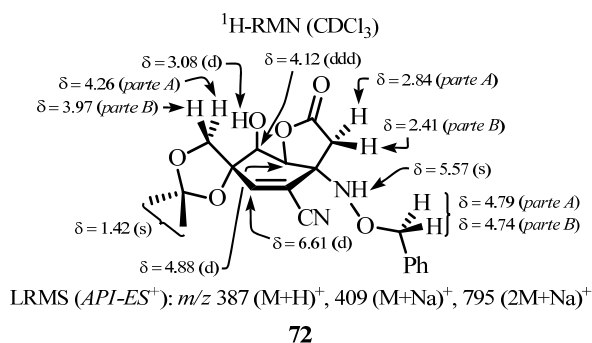


Figura 3.21. Selección de datos espectroscópicos de la dimetilacetal- γ -lactona **72**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, el doblete centrado a 6.61 ppm ($J = 0.9$ Hz) se correlacionó con el protón olefinico H-7, mientras que el singlete ensanchado localizado a 5.57 ppm fue atribuido al protón amínico. A 4.88 ppm se muestra un doblete ($J = 3.1$ Hz) atribuido al protón H-1, mientras que la señal centrada a 4.12 ppm con apariencia de doblete de dobletes ($J = 5.2, 3.1, 0.9$ Hz) fue asignada al protón H-9. Además, el doblete localizado a 3.08 ppm ($J = 5.2$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo (C-9)-OH. Por otro lado, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.79 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.74 ppm ($J_{AB} = 11.6$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, centradas a 4.26 y 3.97 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 9.7$ Hz) asignado a los protones unidos a la posición C-10, mientras que ubicadas a 2.84 y 2.41 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 17.6$ Hz) atribuido a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, el singlete que integra para seis protones, centrado a 1.42 ppm se asignó a los metilos del grupo isopropilideno sobre los oxígenos (C-8)-O y (C-10)-O.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado a la dimetilacetal- γ -lactona **72**, se observaron los picos m/z 387 ($M+H$)⁺, 409 ($M+Na$)⁺ y 795 ($2M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.

H-a, H-b	J_{ab} (Hz)
H-1, H-9	3.1
H-7, H-9	0.9
H-4, H-4'	17.6
H-10, H-10'	9.7
H-9, OH	5.2

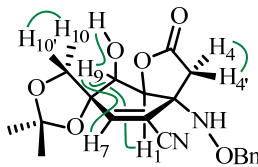
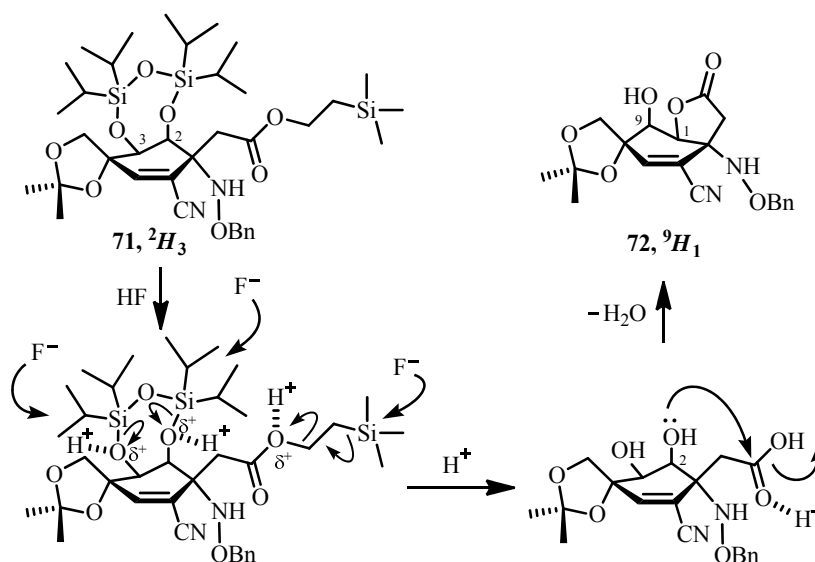


Figura 3.22. Relación de constantes de acoplamiento más significativas de la dimetilacetal- γ -lactona **72**.

El anillo de ciclohexeno de la dimetilacetal- γ -lactona **72** presenta una conformación mayoritaria en disolución de tipo semisilla 9H_1 con el hidroxilo (C-9)-OH en *axial* (Figura 3.22), deducida por la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 0.9$ Hz) entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9, que implica una disposición coplanar en W de ambos protones.

Cabe destacar el cambio conformacional (en disolución) que experimenta el anillo de ciclohexeno en el proceso de desprotección los sililéteres y posterior ciclación intramolecular, que pasa de ser una semisilla 2H_3 a ser mayoritariamente una semisilla 9H_1 en la dimetilacetal- γ -lactona **72** (Esquema 3.19).

Para explicar la formación de la dimetilacetal- γ -lactona **72** proponemos el mecanismo indicado en el Esquema 3.19. El proceso se iniciaría con la desprotección en medio ácido de los sililéteres del aminoéster **71**, el cual generaría un aminoácido, a partir del cual, mediante una adición intramolecular del (C-2)-OH al grupo carboxilo daría lugar a la dimetilacetal- γ -lactona **72**.



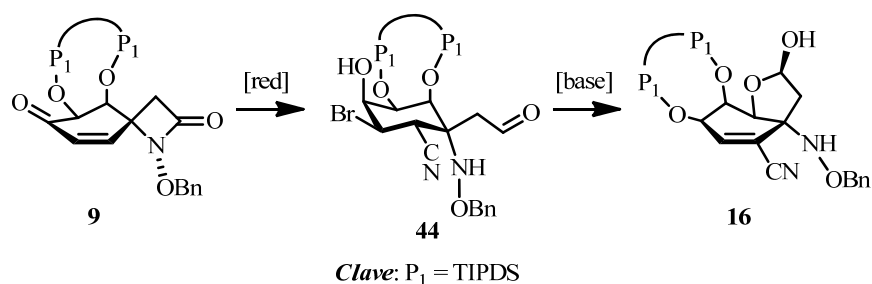
Esquema 3.19. Propuesta mecanística para la formación de la dimetilacetal- γ -lactona **72**, mediante un proceso de desprotección y posterior ciclofuncionalización del compuesto **71**.

Desde un punto de vista sintético, con la síntesis del compuesto **72** se ha conseguido la preparación de una lactona que además de permitir la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-TTX, así como la formación de la funcionalidad ortoéster propia de ésta, lleve incorporados los grupos hidroximetilo e hidroxilo sobre la futura posición C-6, con la stereoquímica correcta, protegidos mediante un acetal cíclico.

3.3.3. Preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**

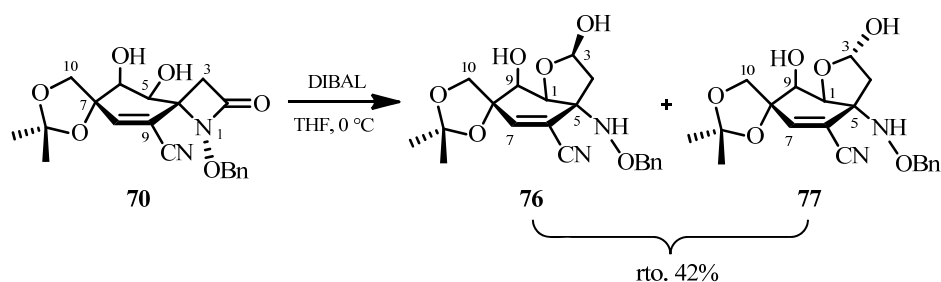
En el capítulo 2 de la presente Memoria, se observó que los aminoaldehídos ciclohexénicos obtenidos por reducción de su correspondiente β -lactama, generaban estructuras hemiacetálicas bicyclicas [4.3.0]noneno mediante un proceso de ciclación intramolecular en medio básico (Esquema 3.20).²⁷

²⁷ Ver el apartado 2.3.1 del capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral.



Esquema 3.20. Táctica sintética para la síntesis del hemiacetal **16**.

Con objeto de sintetizar estructuras bicíclicas análogas a las mencionadas anteriormente, que incorporen en su estructura el futuro carbono C-11 además de las funciones oxigenadas, con la estereoquímica correcta sobre los carbonos C-6 y C-11 de la *rac*-TTX, nos planteamos la reducción de la funcionalidad β -lactama del dimetilacetaldiol **70**.



Esquema 3.21. Condiciones de reacción para la preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

La reducción de la funcionalidad β -lactama del dimetilacetaldiol **70** por su tratamiento con DIBAL, a 0 °C, utilizando THF como disolvente, condujo a la formación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**²⁸ en una proporción 2:1²⁹ con

²⁸ Los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** no son separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

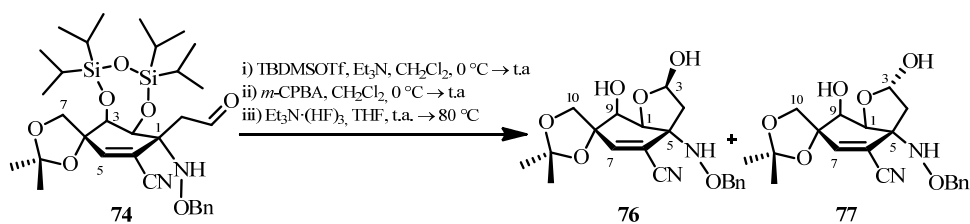
un rendimiento del 42%, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.21).³⁰

La elucidación estructural de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.23).

En el espectro de ¹H-RMN realizado, se observaron las señales asignables a los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**. Para una mayor facilidad en el seguimiento de la discusión, se describirán por separado las señales asignables a ambos productos.

²⁹ La proporción de los cianohemiacetales **76** y **77**, epímeros en la posición C-3, se determinó por la comparación de las integrales de las señales asignadas a los protones H-4' de ambos compuestos, δ 2.08 y 1.95 ppm, respectivamente.

³⁰ Como primera aproximación para la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-TTX, se intentó la enolización del grupo aldehído del compuesto **74** en las condiciones usuales y su posterior epoxidación con *m*-CPBA en CH₂Cl₂. Cuando se analizó el espectro de LRMS (*API-ES*⁺) del crudo de reacción, únicamente se observó un pico *m/z* 745 (M+H)⁺ asignable al enolsililéter del cianoaminoaldehído **74**. Tras el fallido intento de epoxidación, la calefacción del crudo de reacción con Et₃N·(HF)₃ en MeOH condujo a la formación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** en proporción (3.8:1) con un 92% de rendimiento, tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica.



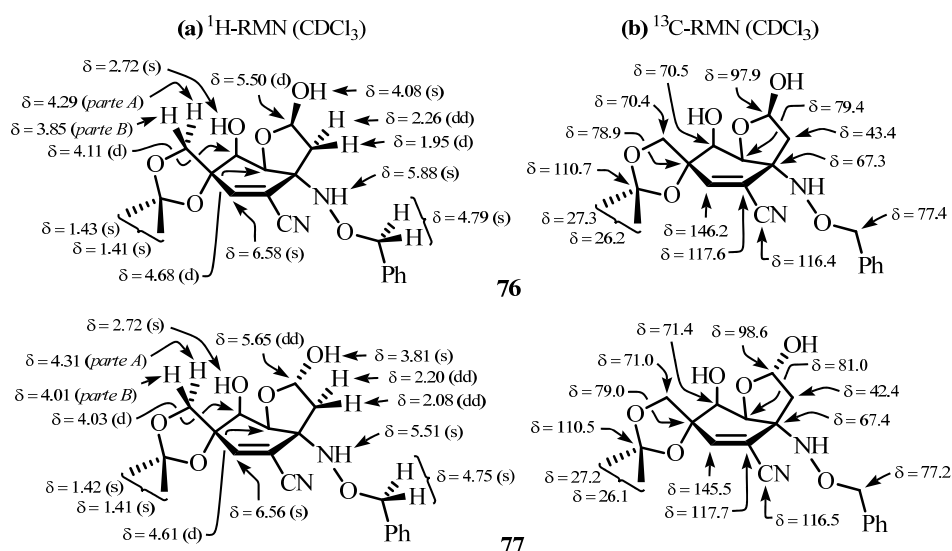


Figura 3.23. Selección de datos espectroscópicos de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

En el espectro de ^1H -RMN del (3*R*^{*})-cianohemiacetal **76**, se observó una señal con apariencia de un singlete a 6.58 ppm que se asignó al protón olefínico H-7, mientras que el singlete localizado a 5.88 ppm que se asignó al protón del grupo amino. El doblete centrado a 5.50 ppm ($J = 5.2$ Hz) fue atribuido al protón hemiacetalítico H-3. Por otra parte, el singlete que integra para dos protones, ubicado a 4.79 ppm se asignó a los protones bencílicos. La señales con apariencia de dobletes localizadas a 4.68 ppm ($J = 3.2$ Hz) y a 4.11 ppm ($J = 3.2$ Hz) se correlacionaron con los protones H-1 y H-9, respectivamente. Centradas a 4.29 y 3.85 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 9.6$ Hz) asignadas a los protones del metileno de la posición C-10. El doblete situado a 2.26 ppm ($J = 14.0, 5.0$ Hz) se asignó al protón H-4, mientras que el doblete centrado a 1.95 ppm ($J = 14.0$ Hz) fue atribuido al protón H-4'. Los singletes centrados a 1.43 y 1.41 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno sobre los oxígenos (C-8)-O y (C-10)-O. Finalmente, los singletes ensanchados situados a

4.08 y 2.72 ppm fueron asignados a los hidroxilos (C-9)-OH y (C-3)-OH, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN del (3*R*^{*})-cianohemiacetal **76**, se observan todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica metil[4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 146.2 ppm, C-6 a 117.6 ppm, C-3 a 97.9 ppm, C-1 a 79.4 ppm, C-8 a 78.9 ppm, C-9 a 70.5 ppm, C-10 a 70.4 ppm, C-5 a 67.3 ppm y C-4 a 43.4 ppm. Finalmente, centrada a 116.4 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo ciano, mientras que a 110.7, 27.3 y 26.2 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^1H -RMN del (3*S*^{*})-cianohemiacetal **77**, se observó un singlete centrado a 6.56 ppm que fue asignado al protón olefínico H-7, mientras que el singlete localizado a 5.51 ppm que se asignó al protón del grupo NH. El doble doblete centrado a 5.65 ppm ($J = 6.2, 3.9$ Hz) fue atribuido al protón hemiacetalico H-3. Por otra parte, el singlete que integra para dos protones, localizado a 4.75 ppm se asignó a los protones bencílicos. La señales con apariencia de dobletes localizadas a 4.61 ppm ($J = 3.0$ Hz) y a 4.03 ppm ($J = 3.0$ Hz) se correlacionaron con los protones H-1 y H-9, respectivamente. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.31 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.01 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz) se atribuyó a los protones del metileno de la posición C-10. Los dobles dobletes centrados a 2.20 ppm ($J = 14.4, 6.2$ Hz) y a 2.08 ppm ($J = 14.4, 3.9$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Los singletes centrados a 1.42 y 1.41 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno. Finalmente, los singletes ensanchados ubicados a 3.81 y 2.72 ppm fueron atribuidos a los hidroxilos (C-9)-OH y (C-3)-OH, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN del (3*S*^{*})-cianohemiacetal **77**, se observan todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica metil[4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 145.5 ppm, C-6 a 117.7 ppm, C-3 a 98.6

ppm, C-1 a 81.0 ppm, C-8 a 79.0 ppm, C-9 a 71.4 ppm, C-10 a 71.0 ppm, C-5 a 67.4 ppm y C-4 a 42.4 ppm. Finalmente, centrada a 116.5 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo ciano, mientras que a 110.5, 27.2 y 26.1 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado a la mezcla de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**, se observaron los picos m/z 371 ($M-17$)⁺, 389 ($M+H$)⁺ y 411 ($M+Na$)⁺ concordantes con las estructuras propuestas.³¹

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento del espectro de ¹H-RMN como de los experimentos bidimensionales de RMN realizados (HMBC y COSY), se determinó tanto la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno, como la configuración relativa del nuevo centro estereogénico C-3 para cada uno de los 3-*epi*-cianohemiacetales formados (Figura 3.24).

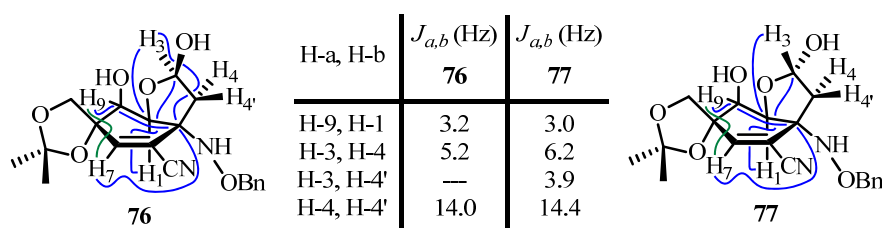


Figura 3.24. Relación de constantes de acoplamiento, correlaciones COSY (en color verde) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

A pesar de que el protón H-9 de los cianohemiacetales **76** y **77** se muestra como un singlete en ¹H-RMN, en el experimento COSY se aprecia un acoplamiento a larga distancia con el protón olefínico H-7, además de una

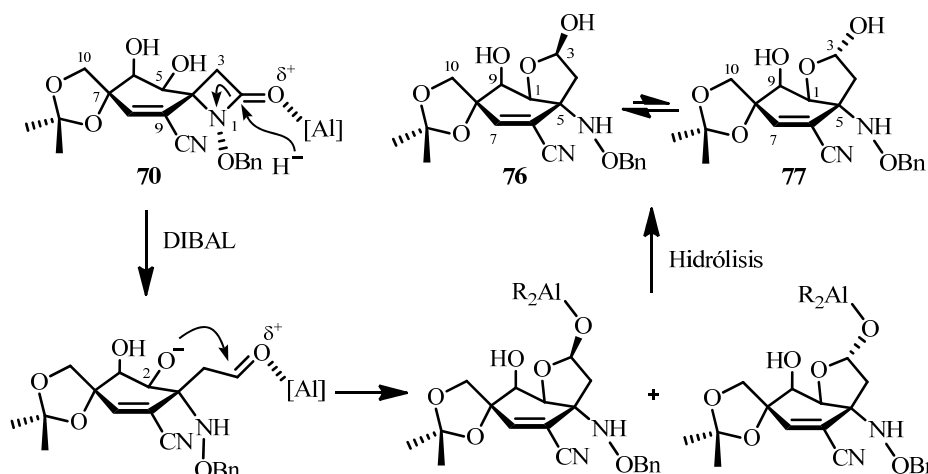
³¹ En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observó el pico m/z 371 ($M-17$)⁺ que fue asignado al proceso de deshidratación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

correlación HMBC a tres enlaces con el carbono C-5, lo cual implica la disposición *ecuatorial* de H-9 y, por tanto, que la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno de los compuestos **76** y **77** es una semisilla 9H_1 . A su vez, el protón H-1 presenta una correlación en HMBC a tres enlaces con el carbono C-3 de lo que se deduce la orientación *axial* de H-1 por la cara β de la molécula, lo cual está de acuerdo con la conformación propuesta.

La respectiva configuración R^* y S^* del estereocentro C-3 de los cianohemiacetales **76** y **77** fue determinada en base a las constantes de acoplamiento existentes entre los protones unidos directamente a las posiciones C-3 y C-4.³² La existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 ($J = 5.2$ Hz) junto con la ausencia de ésta entre H-3 y H-4', además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 14.0$ Hz) entre los protones H-4 y H-4' implica una configuración C-3(R^*), como sucede en el caso del cianohemiacetal **76**. Por el contrario, la existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 ($J = 6.2$ Hz) y entre H-3 y H-4' ($J = 3.9$ Hz), además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 14.4 > 14.0$ Hz) entre los protones unidos al carbono C-4 implica una configuración C-3(S^*), como sucede en el caso del cianohemiacetal **77**.³³

³² Los protones H-4 y H-4' de los compuestos **76** y **77** fueron asignados en base al desapantallamiento que la función nitrogenada (C-5)-N ejerce preferentemente sobre el protón H-4.

³³ Como ya se indicó en el capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral, los compuestos con una estructura bicíclica [4.3.0]nonano que dispongan el sustituyente situado sobre el carbono C-3 hacia delante según su representación gráfica, presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} \leq 14.0$ Hz entre H-4 y H-4', en contra de los que lo dispongan hacia atrás los cuales presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} > 14.0$ Hz entre H-4 y H-4'. Por otra parte, en los primeros el protón H-3 únicamente se acopla con el protón H-4, mientras que en los segundos el protón H-3 se acopla tanto con H-4 como con H-4'.



Esquema 3.22. Propuesta mecanística para la formación 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

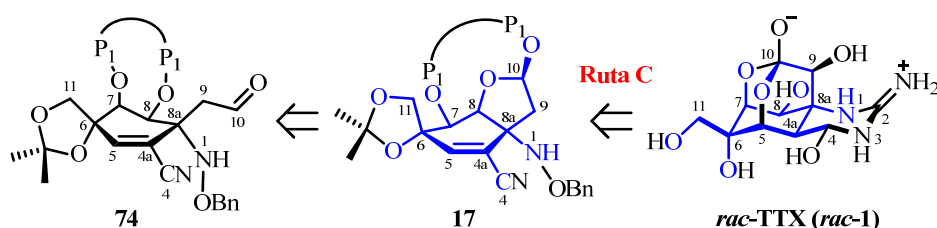
Para explicar la formación de los cianohemiacetales **76** y **77** se propone el mecanismo indicado en el Esquema 3.22. El proceso se inicia con la reducción de la función β -lactama del dimetilacetaldiol **70** al correspondiente aldehído. Seguidamente, el alcóxido generado sobre el oxígeno (C-2)-O⁻ del intermedio aldehídico, mediante un proceso de adición por ambas caras del grupo carbonilo,³⁴ provoca una ciclación intramolecular 5-*exo-trig*, proceso favorecido según las reglas de Baldwin.³⁵ Para terminar, la hidrólisis de los intermedios de aluminio generados liberaría los correspondientes 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

³⁴ La libre rotación del resto 2-oxoetilo del intermedio aldehídico permite el acercamiento del alcóxido (C-2)-O⁻ tanto por la cara *Re* como por la *Si* del carbonilo, lo cual explica la configuración del estereocentro C-3(*R*^{*}) y C-3(*S*^{*}) obtenida en los cianohemiacetales **76** y **77**, respectivamente.

³⁵ (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3746-3852.

3.4. Preparación y reactividad de las estructuras bicíclicas disilil[4.3.0]noneno. Funcionalización de la futura posición C-4

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto en el apartado *Objetivos* (Esquema IV, Ruta C) de la presente Tesis Doctoral, una vez introducidos los futuros carbonos C-4 y C-11 y las funciones oxigenadas de las posiciones C-6, C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada nos planteamos, en base a nuestra experiencia previa, la preparación y el estudio de la reactividad de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno **17**, que incorpora un sililacetal el cual permita la funcionalización de la futura posición C-4 de la *rac*-TTX (*rac*-**1**) sin interferencia del hidroxilo hemiacetalico.



Esquema 3.23. Esquema retrosintético del cianosililacetal **17** y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra el esqueleto común).

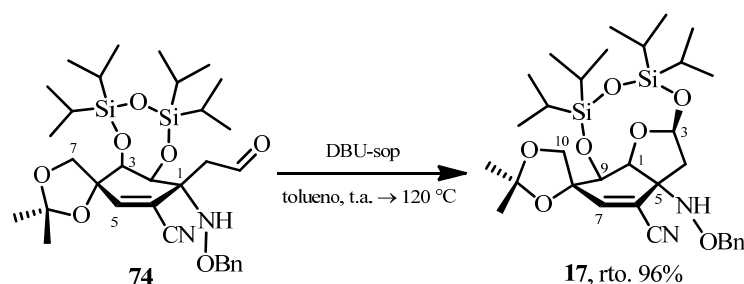
3.4.1. Preparación del cianosililacetal **17**

En la bibliografía, existen varios ejemplos en los que a partir de un hidroxialdehído de cadena abierta mediante una ciclación intramolecular tanto en medio ácido como en medio básico, se obtienen los correspondientes hemiacetales.³⁶ Por otro lado, y de acuerdo nuestra experiencia previa,³⁷ nos

³⁶ (a) Choi, J. K.; Ha, D. C.; Hart, D. J.; Lee, C. S.; Ramesh, S.; Wu, S. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 279-290. (b) Tauss, A.; Steiner, A. J.; Stütz, A. E.; Tarling, C. A.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 234-239. (c) Saha, J.; Peczu, M. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4482-4484.

planteamos la utilización de DBU soportada para la promover la posible ciclación intramolecular, de acuerdo a la compatibilidad del medio básico con los grupos protectores del cianoaminoaldehído **74**.

El procedimiento experimental para la preparación del cianosililacetal **17** consistió en calentar a 120 °C una suspensión del cianoaminoaldehído **74** y DBU soportada en tolueno. Tras 18 horas de reacción, y posterior aislamiento y purificación cromatográfica se obtuvo el cianosililacetal **17** con un 96% de rendimiento (Esquema 3.24).



Esquema 3.24. Condiciones de reacción para la ciclación intramolecular del cianoaminoaldehído **74**.

La elucidación estructural del cianosililacetal **17** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.25).

³⁷ Como ejemplo de formación de estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno con migración del grupo TIPDS en medio básico véase el apartado 2.3.1 del capítulo 2 de la presente Memoria.

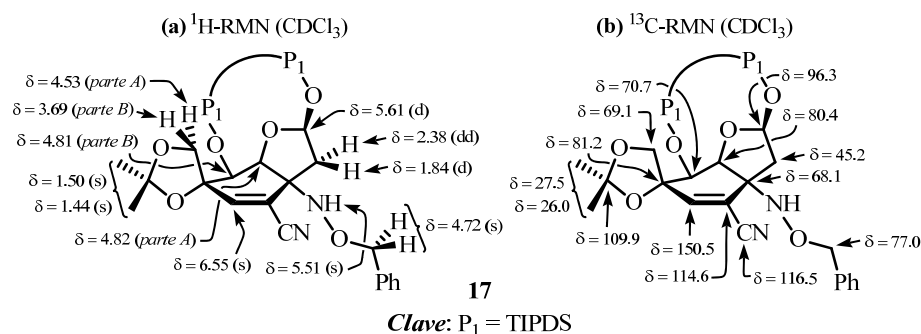


Figura 3.25. Selección de datos espectroscópicos del cianosililacetal **17**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó una señal con apariencia de doblete a 5.61 ppm ($J = 5.0$ Hz) asignado al protón hemiacetalico H-3. Además, se observa un singlete ubicado a 6.55 ppm que se correlacionó con el protón olefínico H-7, mientras que situado a 5.51 ppm se muestra un singlete atribuido al protón del grupo amino. Por otro lado, el sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.82 ppm ($J_{AB} = 2.9$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.81 ppm ($J_{AB} = 2.9$ Hz) fue asignado a los protones H-1 y H-9, respectivamente. El singlete que integra para dos protones, localizado a 4.72 ppm se asignó a los protones bencílicos. Centradas a 4.53 y 3.69 ppm se muestran la parte *A* y la parte *B* del sistema *AB* ($J_{AB} = 9.4$ Hz) asignado a los protones del metileno de la posición C-10. El doblete centrado a 2.68 ppm ($J = 14.4, 5.0$ Hz) y el doblete situado a 1.84 ppm ($J = 14.4$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, ubicados a 1.50 y 1.44 ppm se asignaron a los metilos del grupo isopropilideno unido a las posiciones (C-10)-O y (C-8)-O.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observan todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica metil[4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 150.5 ppm, C-6 a 114.6 ppm, C-3 a 96.3 ppm, C-8 a 81.2 ppm, C-1 a 80.4 ppm, C-9 a 70.7 ppm, C-10 a 69.1 ppm, C-5 a 68.1 ppm y C-4 a 45.2 ppm. Finalmente,

centrada a 116.5 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo ciano, mientras que a 109.9, 27.5 y 26.0 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 631 ($M+H$) $^+$ y 653 ($M+Na$) $^+$ correspondientes al cianosililacetal **17**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 631.3238 ($M+H$) $^+$ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{32}H_{51}N_2O_7Si_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda situada a 3249 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace N-H, mientras que la banda ubicada a 2225 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $C\equiv N$.

Mediante el análisis de las correlaciones observadas en el experimento HMBC se determinó la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del cianosililacetal **17**. Por otra parte, del análisis de las constantes de acoplamiento del espectro de 1H -RMN y de los NOEs monodimensionales realizados, se dedujo la configuración relativa del nuevo centro estereogénico C-3 (Figura 3.26).

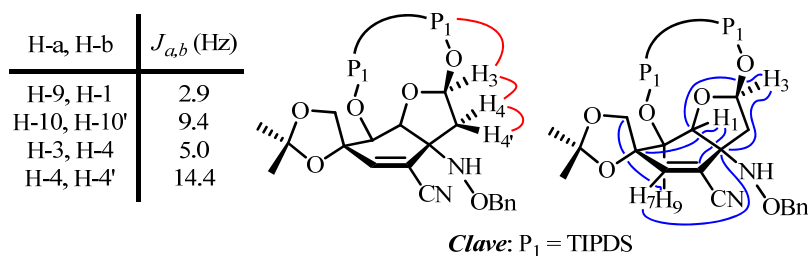
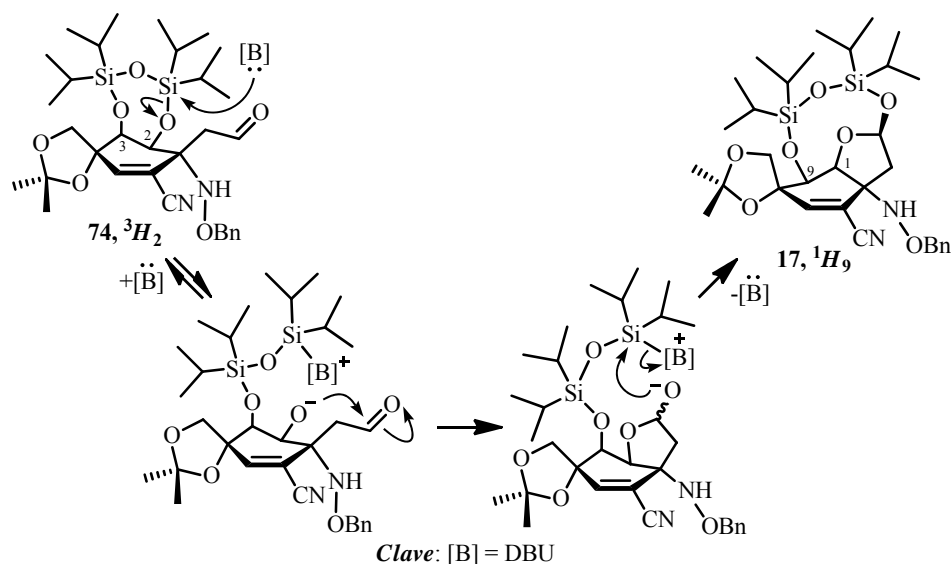


Figura 3.26. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del cianosililacetal **17**.

Las correlaciones HMBC a tres enlaces (con ángulos diedros cercanos a 180°) observadas para el protón H-1 con los carbonos C-6 y C-8 y para el protón H-9 con el metileno C-10, están de acuerdo con una conformación 1H_9 del anillo de ciclohexeno del cianosililacetal **17**, en la que el protón H-1 ocupa una disposición *ecuatorial* y el protón H-9 se orienta de forma *axial* por la cara β de la molécula.

Por otra parte, de la existencia de una constante de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ($J = 5.0$ Hz), junto con los NOEs que presenta el protón H-3 con los protones del grupo protector TIPDS y el protón H-4 (*pro-R*^{*}), se deduce la configuración relativa S^* del nuevo centro estereogénico C-3 formado. Además, la ausencia de acoplamiento y de NOE entre los protones H-3 y H-4'³⁸ (*pro-S*^{*}) corroboran la configuración propuesta para dicho centro estereogénico.



Esquema 3.25. Propuesta mecanística para la formación del cianosililacetal **17**.

³⁸ Los modelos moleculares tipo *Dreiding* sugieren un ángulo diedro cercano a 90° entre H-3 y H-4' para la configuración S^* de C-3, que explica la ausencia de acoplamiento entre ellos.

Cabe destacar el cambio conformacional (en disolución) del anillo de ciclohexeno que se produce durante la reacción de formación del cianosililacetal **17**, que pasa de ser una semisilla 3H_2 en el caso del cianoaminoaldehído **74** a ser mayoritariamente una semisilla tipo 1H_9 en el compuesto **17** (Esquema 3.25).³⁹

Para explicar la formación del cianosililacetal **17** se propone el mecanismo mostrado en el Esquema 3.25. El proceso se iniciaría con el ataque nucleófilo por parte de la base sobre el silicio que soporta el oxígeno *ecuatorial* (C-2)-O (menos congestionado estéricamente por el grupo protector TIPDS) del cianoaminoaldehído **74**, con apertura del anillo de trioxadisililepano. De esta manera, el alcóxido generado sobre el oxígeno situado sobre el carbono C-2 del compuesto ciclohexánico mostrado, mediante un proceso de adición por ambas caras del aldehído, provocaría una ciclación intramolecular *5-exo-trig*, proceso favorecido según las reglas de Baldwin.⁴⁰

Posteriormente, sólo el alcóxido hemiacetalico con configuración R^{*41} generado sobre la posición C-3 de la estructura bicíclica mostrada, actuaría como nucleófilo provocando la sustitución sobre el silicio unido a la base, generándose así el cianosililacetal **17**, explicándose de esta manera la formación de un único diastereoisómero sobre su carbono C-3.

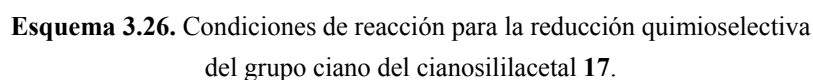
Desde un punto de vista sintético, con la preparación del cianosililacetal **17** se ha conseguido la formación de un puente entre las futuras posiciones C-8 y

³⁹ Los modelos moleculares tipo *Dreiding* sugieren que el grupo protector TIPDS situado entre las posiciones C-3 y C-9 del compuesto bicíclico **17**, sería responsable tanto de la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno (1H_9) como de la configuración S^* del estereocentro C-3, minimizándose así la rigidez que soportaría el biciclo [4.3.0]noneno del compuesto **17**.

⁴⁰ (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1976**, 734-736. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3746-3852.

⁴¹ Los modelos moleculares tipo *Dreiding* sugieren que el alcóxido de la estructura bicíclica con una configuración C-3(S^*) mostrada en el Esquema 3.25, dispondría el alcóxido hemiacetalico lo suficientemente alejado del silicio reactivo como para que la reacción no tuviera lugar.

La reacción de reducción del cianosililacetal **17** utilizando DIBAL como fuente de hidruro y empleando THF como disolvente condujo, una vez finalizada la reacción, a la formación del formilsililacetal **79** con un 48% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.26).



397

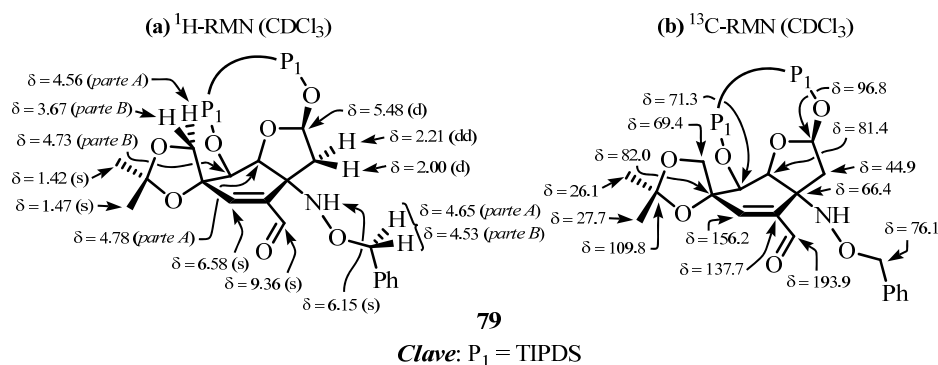


Figura 3.27. Selección de datos espectroscópicos del formilsililacetal **79**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de una señal con apariencia de singlete centrada a 9.36 ppm que se asignó al protón del grupo aldehído. Por otra parte, los singletes centrados a 6.58 y 6.15 ppm que integran para un protón cada uno fueron asignados al protón olefinico H-7 y al protón del grupo amino, respectivamente. El doblete situado a 5.48 ppm ($J = 5.0$ Hz) fue correlacionado con el protón acetálico H-3. Centradas a 4.78 y 4.73 ppm se muestran la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 2.8$ Hz) asignadas a los protones H-1 y H-9, respectivamente. Por otro lado, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.65 ppm ($J_{AB} = 12.1$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.53 ppm ($J_{AB} = 12.1$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, localizadas a 4.56 y 3.67 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 9.3$ Hz) asignadas a los protones del metileno C-10. El doblete situado a 2.21 ppm ($J = 14.2$, 5.0 Hz) y el doblete ($J = 14.2$ Hz) fueron atribuidos a los protones H-4 y H-4'. Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.47 y 1.42 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno situado sobre los oxígenos (C-8)-O y (C-10)-O.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó la aparición de una señal a 193.9 ppm que fue asignada al carbono del grupo formilo resultante de la reducción de la función ciano. Además también se observaron todas las señales características

de los carbonos de la estructura bicíclica metil[4.3.0]noneno, apareciendo C-7 a 156.2 ppm, C-6 a 137.7 ppm, C-3 a 96.8 ppm, C-8 a 82.0 ppm, C-1 a 81.4 ppm, C-9 a 71.3 ppm, C-10 a 69.4 ppm, C-5 a 66.4 ppm y C-4 a 44.9 ppm. Finalmente, centradas a 109.8, 27.7 y 26.1 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 634 ($M+H$)⁺ y 656 ($M+Na$)⁺ correspondientes al formilsililacetal **79**. Por otra parte, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (*ESI*⁺) se observó la aparición del pico m/z 634.3246 ($M+H$)⁺ que fue asignado a la fórmula molecular C₃₂H₅₂NO₈Si₂, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda a 1677 cm⁻¹ que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo formilo generado.

Al igual que ocurría en el caso del cianosililacetal **17**, la conformación mayoritaria en disolución el anillo de ciclohexeno del compuesto **79** es de una semisilla ¹H₉ (Figura 3.28), tal y como se deduce de la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces entre el protón H-1 y los carbonos C-6 y C-8 y de la existente entre el protón H-9 y el carbono metilénico C-10, las cuales implican una orientación *ecuatorial* de H-1 y *axial* de H-9. Además, la existencia de similares constantes de acoplamiento a las observadas para el cianosililacetal **17**, entre los protones unidos a los carbonos C-3 y C-4 (Figura 3.28), junto con idénticos NOEs entre ellos, confirmó que en las condiciones de reacción empleadas, no se produjo epimerización del estereocentro C-3(*S*^{*}) del formilsililacetal **79**.

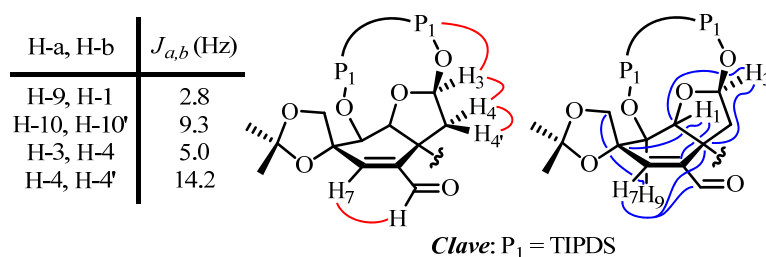


Figura 3.28. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del formilsililacetal **79**.

En este sentido, se propone la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el N5-H...O=C-C6 estabilizando así la conformación propuesta para el anillo de ciclohexeno del compuesto **79**. La formación de este enlace de hidrógeno se deduce del pronunciado desapantallamiento observado para el protón amínico (6.15 ppm) respecto al cianosililacetal **17** (5.51 ppm). Además, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre protón del grupo NH y el carbono C-1 (con un ángulo diedro cercano a 180°), junto con un NOE entre el protón aldehídico y el protón olefínico H-7 implica la adecuada orientación tanto del protón amínico como del grupo carbonilo para la formación del mencionado enlace de hidrógeno (Figura 3.29).

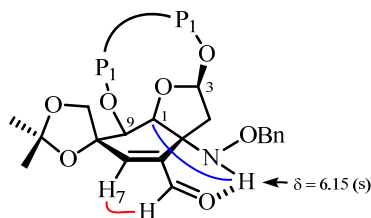


Figura 3.29. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto para el formilsililacetal **79** (se muestra en color rojo los NOEs y en color azul las correlaciones HMBC más significativas).

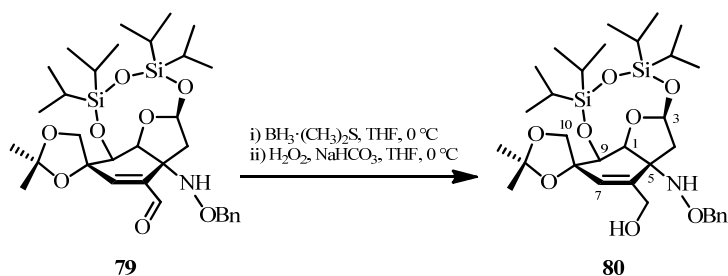
Desde un punto de vista sintético, se ha conseguido la preparación de la función aldehído sobre la futura posición C-4 de la *rac*-TTX que permitirá la formación del hemiaminal, así como la ciclofuncionalización intramolecular que permita obtener la guanidina cíclica característica de la tetrodotoxina.

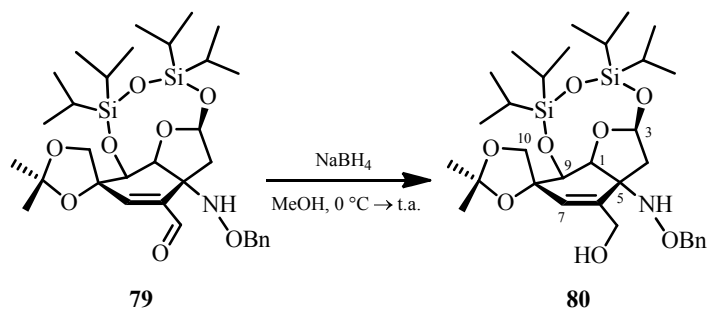
3.4.3. Preparación del hidroxisililacetal **80**

En base a nuestra experiencia previa en la reducción de aldehídos de estructura similar con buenos rendimientos, se decidió utilizar NaBH_4 como fuente de hidruro en la reducción quimioselectiva del formilsililacetal **79**.

Así, el tratamiento de dicho aldehído con NaBH_4 utilizando MeOH como disolvente, a 0 °C, durante 15 minutos condujo a la formación del hidroxisililacetal **80** con un 95% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.27).⁴²

⁴² Como primera aproximación para la introducción del hidroxilo de la futura posición C-5 de la *rac*-TTX, se intentó la hidrobioración del doble enlace del compuesto **79** y posterior tratamiento con peróxido de hidrógeno en básico, a 0 °C, utilizando THF como disolvente [ver: Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, 367, 630-634]. Una vez finalizada la reacción, el aislamiento y posterior purificación cromatográfica condujo a la obtención del hidroxisililacetal **80** con 67% de rendimiento.





Esquema 3.27. Condiciones de reacción para la reducción del grupo aldehído del formilsililacetal **79**.

La elucidación estructural del hidroxisililacetal **80** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.30).

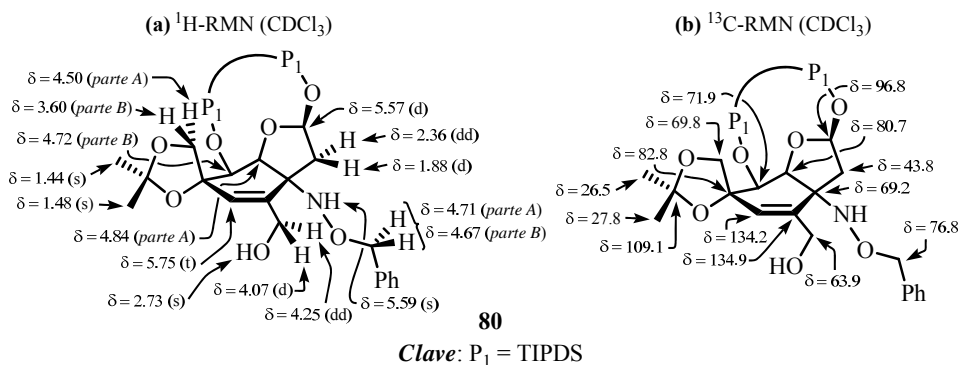


Figura 3.30. Selección de datos espectroscópicos del hidroxisililacetal **80**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó un doble doblete centrado a 4.25 ppm ($J = 13.2, 1.1$ Hz) y un doblete situado a 4.07 ppm ($J = 13.2$ Hz) que fueron asignados a los dos protones del metileno alílico. Por otra parte, el triplete localizado a 5.75 ppm ($J = 1.1$ Hz) se atribuyó al protón olefínico H-7, mientras que el singlete ensanchado centrado a 5.59 ppm se asignó al protón del grupo NH. La señal con apariencia de doblete ubicado a 5.57 ppm ($J = 5.1$ Hz) se correlacionó con el protón acetálico H-3. Centradas a 4.84 y 7.72 ppm aparecen la

parte A y la *parte B* del sistema AB ($J_{AB} = 3.0$ Hz) asignadas a los protones H-1 y H-9, respectivamente. Por otro lado, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.71 ppm ($J_{AB} = 13.1$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.67 ppm ($J_{AB} = 13.1$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, ubicadas a 4.50 y 3.60 ppm aparecen las señales del sistema AB ($J_{AB} = 8.9$ Hz) correlacionado con los protones del metileno C-10. El singlete ensanchado que integra para un protón, situado a 2.73 ppm fue atribuido al protón del hidroxilo alílico. El doble doblete localizado a 2.36 ppm ($J = 14.1, 5.1$ Hz) y doblete situado a 1.88 ppm ($J = 14.1$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, los singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.48 y 1.44 ppm fueron atribuidos a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó una señal a 63.9 ppm que fue asignada al carbono del metileno alílico del hidroxisililacetal **80**. Además también se observaron todas las señales características de los carbonos de la estructura bicíclica metil[4.3.0]noneno, apareciendo C-6 a 134.9 ppm, C-7 a 134.2 ppm, C-3 a 96.8 ppm, C-8 a 82.8 ppm, C-1 a 80.7 ppm, C-9 a 71.9 ppm, C-10 a 69.8 ppm, C-5 a 69.2 ppm y C-4 a 43.8 ppm. Finalmente, centradas a 109.1, 27.8 y 26.5 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 636 ($M+H$) $^+$ y 658 ($M+Na$) $^+$ correspondientes al hidroxisililacetal **80**. Por otra parte, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 636.3375 ($M+H$) $^+$ que fue asignado a la fórmula molecular $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NO}_8\text{Si}_2$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó una banda muy ensanchada centrada a 3415 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace O-H del hidroxilo generado y junto con las del grupo N-H.

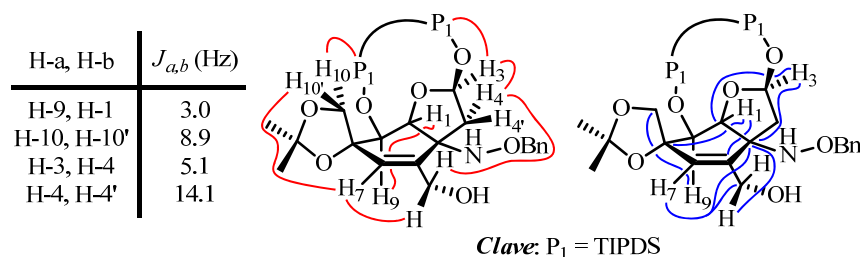


Figura 3.31. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del hidroxisililacetal **80**.

El anillo de ciclohexeno del hidroxisililacetal **80** presenta una conformación mayoritaria en disolución de tipo semisilla 1H_9 con el protón H-1 en orientación *ecuatorial* deducida por sus correlaciones HMBC a tres enlaces con los carbonos C-6 y C-8. Por otro lado la disposición axial del protón H-9, para la conformación propuesta, se determinó por su HMBC con el carbono C-10 (con un ángulo diedro cercano a 180°) (Figura 3.31).

Del NOE que presentan los protones H-3 y H-4, además de la habitual constante de acoplamiento entre ellos ($J = 5.1$ Hz), junto con de la ausencia de acoplamiento entre H-3 y H-4' (que sugiere un ángulo diedro cercano a 90° entre ellos), se deduce la configuración C-3(S^*) del hidroxisililacetal **80**, presentando la misma que su precursor.

Los modelos moleculares tipo *Dreiding* del hidroxisililacetal **80** sugieren la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del hidroxilo alílico y el nitrógeno (C-5)-N. La existencia de la correlación HMBC a tres enlaces entre el protón *pro-R*^{*} del metileno del grupo hidroximetilo y el carbono C-5, junto con el NOE entre el protón *pro-S*^{*} del metileno del alílico y el protón H-4 indican una orientación espacial preferente del grupo hidroximetilo que favorecen la existencia del mencionado enlace de hidrógeno (Figura 3.32).

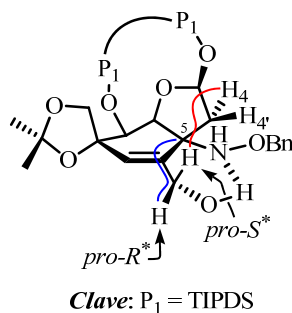


Figura 3.32. Enlace de hidrógeno intramolecular propuesto entre el hidroxilo alílico y el grupo amino del hidroxisililacetal **80**.

Por otro lado, los anteriormente mencionados modelos moleculares sugieren que la tensión ejercida por el grupo protector TIPDS sobre el esqueleto bicíclico del hidroxisililacetal **80** provoca una torsión del anillo oxaciclopentánico, de manera que el protón H-4 (*pro-R**) se acerque al protón *pro-S** del metileno alílico, lo cual explica el NOE observado entre ellos.

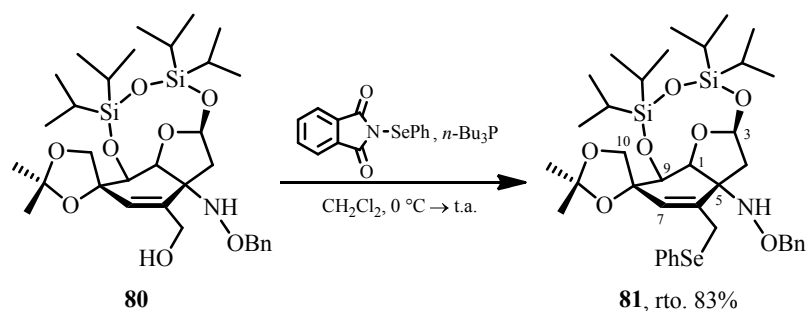
3.4.4. Selenación del hidroxilo alílico del hidroxisililacetal **80**. Preparación de los selenosililacetales **81** y **82**

Dentro del campo de la síntesis orgánica, la utilización de reacciones que permitan la preparación de organoselenoderivados ha adquirido una gran importancia debido a la gran versatilidad de estos compuestos en la preparación de una gran diversidad de compuestos orgánicos.⁴³ Para tal fin, se han desarrollado una gran variedad de reactivos, entre los que se puede destacar la *N*-

⁴³ (a) Para la preparación organoselenoderivados a partir de alcoholes, ver: Kabalka, G. W.; Yao, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8280-8286; Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486. (b) Para la preparación de olefinas a partir de organoselenoderivados, ver: Karadakov, P. B.; Gerratt, J.; Cooper, D. L.; Raimondi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *115*, 6863-6869; Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947-949.

fenilselanilftalimida⁴⁴ y el (2-nitrofenil)selenocianato,⁴⁵ que serán los reactivos utilizados para la preparación de los selenosililacetales **81** y **82**.

El tratamiento del hidroxisililacetal **80** con *N*-fenilselanilftalimida y *n*-Bu₃P en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante una hora, condujo a la formación del selenosililacetal **81** con un 83% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.28).

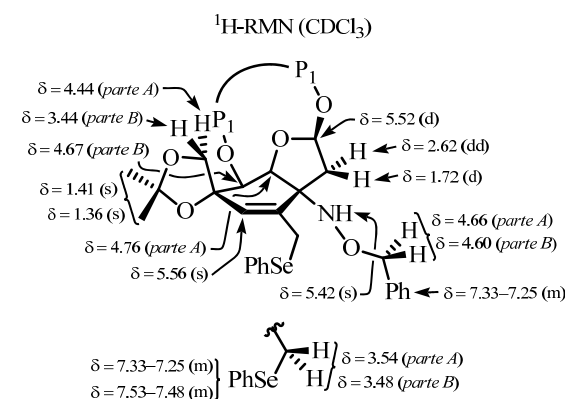


Esquema 3.28. Condiciones de reacción para la preparación del selenosililacetal **81**.

La elucidación estructural del selenosililacetal **81** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.33).

⁴⁴ (a) Iso, Y.; Nishitani, Y. *Heterocycles* **1998**, 48, 2287-2308. (b) Walkup, R. D.; Obeyesekere, N. U. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 923-925.

⁴⁵ (a) Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F.; Chen, Q.; Hu, H.; Jia, X.; Zhai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18-19. (b) Shipman, M.; Thorpe, H. R.; Clemens, I. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10845-10850.



81

Clave: P₁ = TIPDS

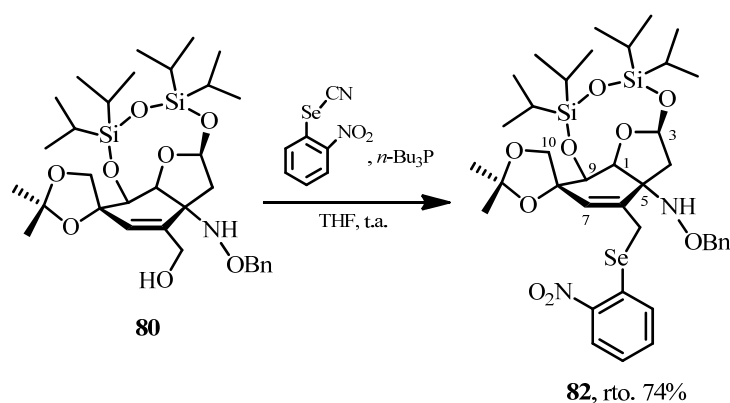
Figura 3.33. Selección de datos espectroscópicos del selenosililacetal **81**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de dos multipletes entre 7.53-7.48 que integra para dos protones y entre 7.33-7.25 ppm el cual integra para ocho protones, que fueron asignados a los protones aromáticos de los grupos fenilselanilo y bencilo. Los singletes localizados a 5.56 y 5.42 ppm se asignaron al protón olefínico H-7 y al protón del grupo NH, respectivamente. El doblete centrado a 5.52 ppm ($J = 5.2$ Hz) se atribuyó al protón acetálico H-3. Centradas a 4.76 y 4.67 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 2.9$ Hz) que fueron correlacionadas con los protones H-1 y H-9, respectivamente. Por otro lado, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.66 ppm ($J_{AB} = 12.0$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.60 ppm ($J_{AB} = 12.0$ Hz) se asignó a los protones bencílicos. Además, situadas a 4.44 y 3.44 ppm aparecen las señales del sistema AB ($J_{AB} = 8.9$ Hz) atribuidas a los protones metilénicos situados sobre C-10. El sistema AB cuya parte A aparece a 3.54 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) y cuya parte B se muestra a 3.48 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) fue asignado a los protones alílicos. Por otra parte, el doblete localizado a 2.62 ppm ($J = 14.0, 5.2$ Hz) y el doblete

situado a 1.72 ppm ($J = 14.0$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H.4', respectivamente. Por último, los singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.41 y 1.36 ppm se asignaron a los protones del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado al selenosililacetal **81**, se observaron los picos m/z 718 ($M-57$)⁺, 776 ($M+H$)⁺ y 798 ($M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.⁴⁶

Por otra parte, el procedimiento experimental empleado para la preparación del selenosililacetal **82** consistió en el tratamiento del hidroxisililacetal **80** con (2-nitrofenil)selenocianato y $n\text{-Bu}_3\text{P}$ en THF a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, el posterior aislamiento y purificación cromatográfica condujo al selenosililacetal **82** con un 74% de rendimiento (Esquema 3.29).



Esquema 3.29. Condiciones de reacción para la preparación del selenosililacetal **82**.

⁴⁶ El pico observado en el espectro de LRMS ($API-ES^+$), m/z 718 ($M-57$)⁺ fue asignado al proceso de desprotección en medio ácido del dimetilacetal seguido de una deshidratación del alcohol terciario situado sobre C-8 del selenosililacetal **81**.

La asignación estructural del selenosililacetal **82** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.34).

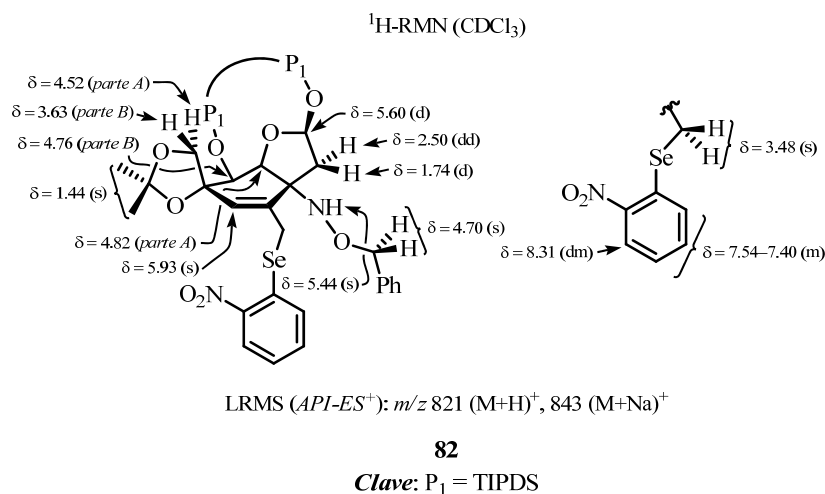


Figura 3.34. Selección de datos espectroscópicos del selenosililacetal **82**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de un doble multiplete a 8.31 ppm ($J = 8.5$ Hz) y un multiplete que integra para tres protones, entre 7.54-7.40 ppm que fueron asignados a los protones aromáticos del resto (2-nitrofenil)selanilo. La señal centrada a 5.93 ppm con apariencia de singlete se asignó al protón olefínico H-7, mientras que el doblete situado a 5.60 ppm ($J = 5.2$ Hz) fue atribuido al protón acetálico H-3. Además, el singlete localizado a 5.44 ppm que integra para un protón se asignó al protón del grupo amino. Situadas a 4.82 y 4.76 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 3.0$ Hz) que fueron correlacionadas con los protones H-1 y H-9, respectivamente. Por otra parte, el singlete que integra para dos protones, localizado a 4.70 ppm fue asignado a los protones bencílicos. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.52 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz) y cuya parte B se muestra a 3.63 ppm ($J_{AB} = 9.2$ Hz) fue asignado a los protones H-10 y H-10', respectivamente. Además, el singlete que

integra para dos protones, centrado a 3.48 ppm fue asignado a los protones alílicos. El doble doblete situado a 2.50 ppm ($J = 14.2, 5.2$ Hz) se asignó al protón H-4, mientras que el doblete localizado a 1.74 ppm ($J = 14.2$ Hz) fue atribuido al protón H-4'. Finalmente, el singlete que integran para seis protones, centrado a 1.44 ppm fue asignado a los metilos del grupo isopropilideno situado sobre (C-8)-O y (C-10)-O.

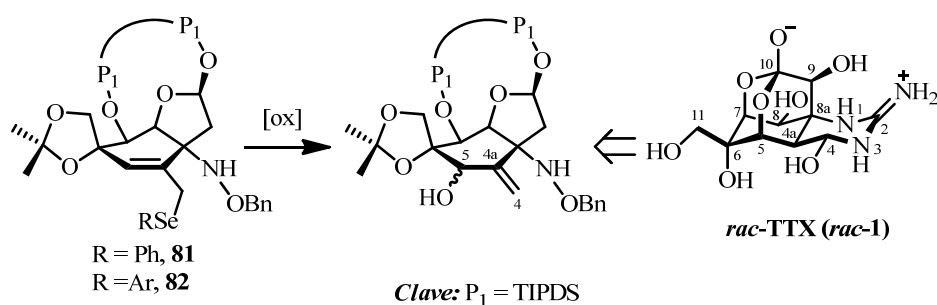
En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 821 ($M+H$)⁺ y 843 ($M+Na$)⁺ correspondientes al selenosililacetal **82**.

A la vista de los experimentos de RMN realizados, no fue posible la determinación inequívoca de la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno de los selenosililacetales **81** y **82**. Posiblemente, y al igual que sucede en su precursor, el hidroxisililacetal **80**, la falta de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefínico H-7 y el protón H-9 ponga de manifiesto una conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno tipo semisilla 1H_9 . Por otro lado, la existencia de una constante de acoplamiento entre el protón acetálico H-3 y H-4 ($J = 5.2$ Hz) tanto de **81** como de **82**, junto con la ausencia de ella con el protón H-4' evidencia una configuración C-3(S^*) de su centro estereogénico acetálico.

Con el objetivo de introducir el hidroxilo sobre la futura posición C-5 de la *rac*-TTX, que en etapas posteriores dé lugar al ortoéster característico de la tetrodotoxina, se intentó la oxidación de la posición alílica de los selenosililacetales **81** y **82** con posterior isomerización del doble enlace entre las futuras posiciones $\Delta^{4,4a}$ de la *rac*-TTX (Esquema 3.30).^{47,48}

⁴⁷ Este método para la formación de alcoholes alílicos, fue empleado por Vedejs y col. en su síntesis total de la zigospolina E, ver: Vedejs, E.; Rodgers, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4822-4823.

⁴⁸ (a) Oshida, M.; Nakamura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 404-406. (b) Lerouge, P.; Paulmier, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, *6*, 1225-1229. (c)



Esquema 3.30. Táctica sintética propuesta oxidación de la posición alílica de los selenosililacetales **81** y **82**.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, cuando los selenosililacetales **81** y **82** se trataron con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Py}$ empleando CH_2Cl_2 como disolvente, se obtuvo una mezcla compleja de productos no siendo posible su identificación por RMN.

3.4.5. Desprotección quimioselectiva del sililéter cíclico del cianosililacetal

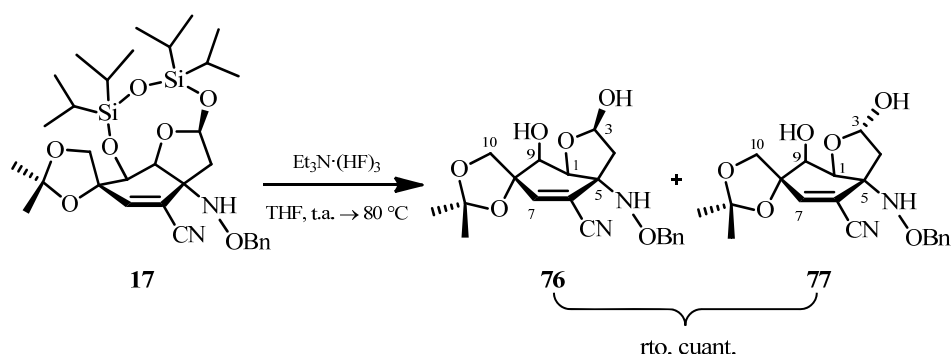
17. Preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**

Una vez obtenido el cianosililacetal **17** con excelentes rendimientos, la desprotección quimioselectiva del sililéter cíclico de dicho compuesto nos permitirá la obtención de un cianohemiacetal, el cual será precursor inmediato del esqueleto dioxadamantánico de la *rac*-TTX.

El procedimiento experimental para la preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** consistió en la calefacción a 80 °C de una disolución del cianosililacetal **17** y $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ en MeOH. Tras 18 horas de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica se obtuvo una mezcla de los

Kato, N.; Xue, W.; Tanaka, S.; Takeshita, H. *Chem. Lett.* **1989**, *1*, 91-94. (d) Krief, A.; Laval, A. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 869-874.

3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**⁴⁹ en una proporción 2:1⁵⁰ con un rendimiento cuantitativo (Esquema 3.31).



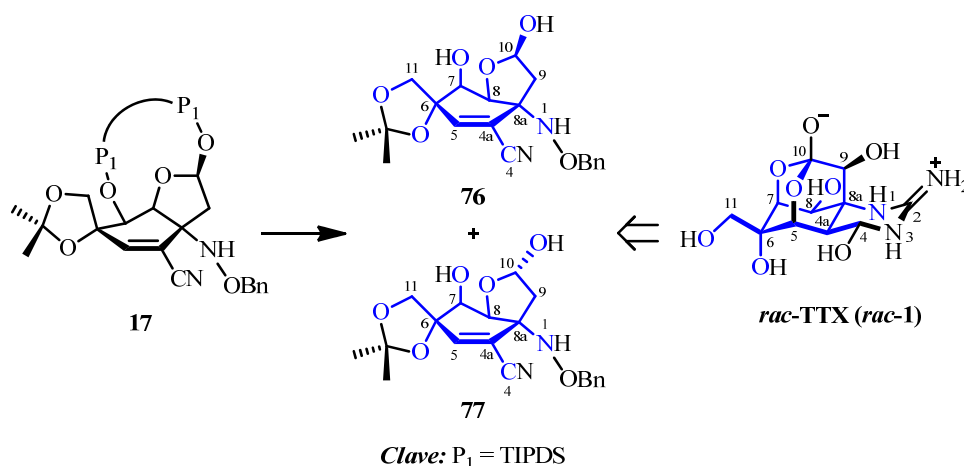
Esquema 3.31. Condiciones de reacción para la preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

La asignación estructural de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**, mediante el análisis de sus datos espectroscópicos, se realizó en el apartado 3.3.3. del presente capítulo. Por otra parte, el análisis conformacional del anillo de ciclohexeno, así como la configuración relativa del estereocentro acetálico C-3 de dichos compuestos también se realizó en el apartado 3.3.3., mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los espectros bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC y COSY). De esta manera, se propuso una conformación mayoritaria en disolución para el anillo de ciclohexeno de los compuestos **76** y **77** tipo semisilla 9H_1 , así como una configuración relativa C-3(R^*) para **76** y C-3(S^*) para **77**.

⁴⁹ Los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** no son separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

⁵⁰ La proporción de los cianohemiacetales **76** y **77**, epímeros en la posición C-3, se determinó por la comparación de las integrales de las señales del espectro de 1H -RNM asignadas a los protones H-4' de ambos compuestos, δ 1.95 y 2.08 ppm, respectivamente.

Cabe destacar el cambio conformacional (en disolución) del anillo de ciclohexeno que se produce durante la reacción de desprotección del grupo TIPDS del cianosililacetal **17**, que pasa de ser una semisilla 1H_9 a ser mayoritariamente una semisilla tipo 9H_1 en los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

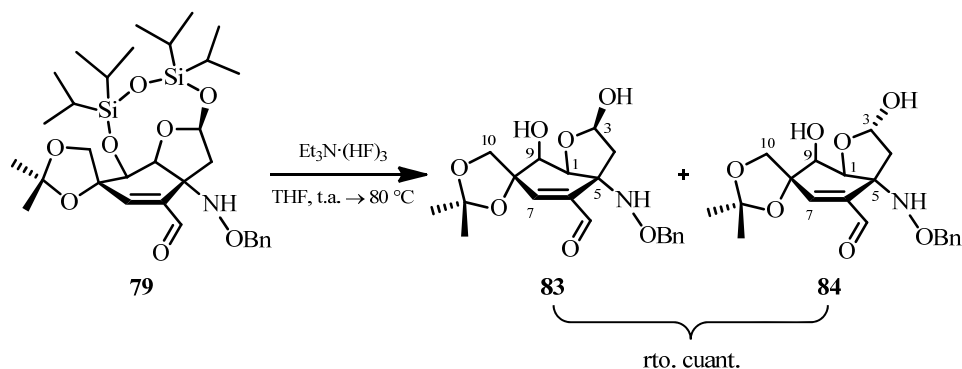


Esquema 3.32. Esquema retrosintético del cianosililacetal **17** y relación estructural entre la *rac*-TTX y los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** (se muestra en color azul el esqueleto común entre ellas).

Como se muestra en el Esquema 3.32, con la preparación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**, desde un punto de vista sintético, se ha conseguido la preparación de los hemiacetales que serán precursores inmediatos del esqueleto dioxadamantánico característico de la tetrodotoxina y que además, permitirán la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-TTX (*rac*-1) así como la formación de la funcionalidad ortoéster propia de ésta. Por otro lado, además llevan incorporados los grupos hidroximetilo e hidroxilo sobre la futura posición C-6, con la estereoquímica correcta, protegidos mediante un acetal cíclico y el futuro carbono C-4 en forma de cianuro.

3.4.6. Desprotección quimioselectiva del sililéter cíclico del formilsililacetal **79**. Preparación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**

El procedimiento experimental para la preparación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** consistió en la calefacción a 80 °C de una disolución del formilsililacetal **79** y Et₃N·(HF)₃ en MeOH. Tras 17 horas de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica, se obtuvo una mezcla de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**⁵¹ en una proporción 7.5:1⁵² con un rendimiento cuantitativo (Esquema 3.33).



Esquema 3.33. Condiciones de reacción para la preparación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

La elucidación estructural de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.35).

⁵¹ Los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** no son separables por cromatografía en columna en las condiciones ensayadas.

⁵² La proporción de los formilhemiacetales **83** y **84**, epímeros en la posición C-3, se determinó por comparación de las integrales de las señales del espectro de ¹H-RNM asignadas a los protones H-3 de ambos compuestos, δ 5.49 y 5.77 ppm, respectivamente.

En el espectro de ^1H -RMN, se observaron las señales asignables a los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**. Para una mayor facilidad en el seguimiento en la discusión, se describirán por separado las señales asignables a ambos productos.

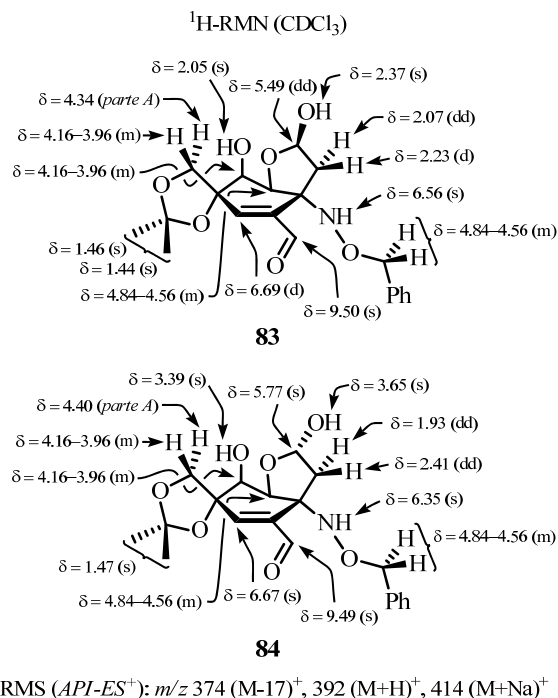


Figura 3.35. Selección de datos espectroscópicos de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

En el espectro de ^1H -RMN del (3*R*^{*})-formilsililacetal **83**, se observó la aparición de dos singletes centrados a 2.37 y 2.05 ppm atribuidos a los protones de los hidroxilos (C-3)-OH y (C-9)-OH, respectivamente. El singlete situado a 9.50 ppm se correlacionó con el protón del grupo aldehído. La señal con apariencia de doblete centrada a 6.69 ppm ($J = 1.1$ Hz) fue asignada al protón olefínico H-7, mientras que el singlete localizado a 6.56 ppm fue atribuido al protón del grupo amino. Por otro lado, el doblete centrado a 5.49 ppm ($J = 11.2, 4.5$ Hz) se asignó al protón hemiacetalítico H-3. Además, el multiplete

situado entre 4.84-4.56 ppm que integra para tres protones, fue atribuido a los protones bencílicos y al protón H-1. La parte *A* del sistema *AB* asignado al protón H-10 aparece a 4.34 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz), mientras que la parte *B* asignada al protón H-10' junto con el protón H-9, se muestra como un multiplete situado entre 4.16-3.96 ppm. Además el doblete centrado a 2.23 ppm ($J = 13.7$ Hz) y el doblete centrado a 2.07 ppm ($J = 13.7, 4.5$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, los singletes centrados a 1.46 y 1.44 ppm que integran para tres protones cada uno, fueron atribuidos a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^1H -RMN del (3*S*^{*})-formilhemiacetal **84**, se observó la aparición de dos singletes ensanchados situados a 3.65 y 3.39 ppm atribuidos a los protones de los hidroxilos (C-3)-OH y (C-9)-OH, respectivamente. Por otra parte, el singlete centrado a 9.49 ppm se asignó al protón aldehídico. Los singletes ensanchados situados a 6.67 y 6.35 ppm fueron atribuidos al protón olefínico H-7 y al protón del grupo amino, respectivamente. Además, la señal con apariencia de singlete ensanchado centrada a 5.77 ppm se correlacionó con el protón hemiacetálico H-3. El multiplete localizado entre 4.84-4.56 ppm que integra para tres protones, fue asignado a los protones bencílicos y al protón H-1. Por otro lado, la parte *A* del sistema *AB* asignada al protón H-10 aparece a 4.40 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz), mientras que la parte *B* asignada al protón H-10' junto con el protón H-9, se muestra como un multiplete situado entre 4.16-3.96 ppm. Los dobletes de dobletes centrados a 2.41 ppm ($J = 14.8, 6.4$ Hz) y 1.93 ppm ($J = 14.8, 3.7$ Hz) fueron asignados a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Finalmente, el singlete que integra para seis protones, centrado a 1.47 ppm fue asignado a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado a los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**, se observaron los picos m/z 374 ($M-17$)⁺, 392 ($M+H$)⁺ y 414 ($M+Na$)⁺ concordantes con las estructuras propuestas.⁵³

Mediante el análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de 1H -RMN, se pudo determinar la conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno, así como la configuración relativa del centro estereogénico hemiacetalico C-3 de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** (Esquema 3.36).

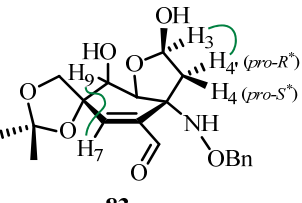
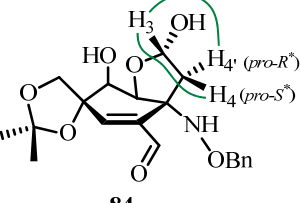
	H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)	$J_{a,b}$ (Hz)
		83	84
	H-9, H-7	1.1	---
	H-3, H-4	---	6.4
	H-3, H-4'	4.5	3.7
	H-4, H-4'	13.7	14.8
83			
			
84			

Figura 3.36. Relación de constantes de acoplamiento más significativas de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

En el caso del ($3R^*$)-formilhemiacetal **83**, la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.1$ Hz) entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9 implica una orientación *ecuatorial* de este último y por tanto una conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno tipo semisilla 9H_1 (Figura 3.36).⁵⁴

⁵³ En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observó el pico m/z 374 ($M-17$)⁺ que fue asignado al proceso de deshidratación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

⁵⁴ La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del ($3S^*$)-formilhemiacetal **84** no pudo ser determinada inequívocamente mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento por la pérdida de resolución que presentaron sus señales en el espectro de 1H -RMN, aunque se asumió una conformación tipo semisilla 9H_1 por comparación con compuestos de estructura similar, como es el ($3S^*$)-cianohemiacetal **77**.

Por otro lado como se muestra en la Figura 3.36, la respectiva configuración relativa R^* y S^* del estereocentro C-3 de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** se determinó en base a las constantes de acoplamiento observadas entre los protones unidos a los carbonos C-3 y C-4. En el caso del (3 R^*)-formilhemiacetal **83**, la existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4' (*pro-R*^{*}) ($J_{gauche} = 4.5$ Hz) junto con la ausencia de ésta entre H-3 y H-4⁵⁵ (*pro-S*^{*}) (que implica un ángulo diedro entre ambos cercano a 90°), además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 13.7 \leq 14.0$ Hz) entre los protones H-4 y H-4' implica una configuración C-3(R^*).⁵⁶ Por el contrario en el (3 S^*)-formilhemiacetal **84**, la existencia de una constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 (*pro-S*^{*}) ($J_{sin} = 6.4$ Hz) y entre H-3 y H-4' (*pro-R*^{*}) ($J_{gauche} = 3.7$ Hz), además de una constante de acoplamiento *gem* ($J_{gem} = 14.8 > 14.0$ Hz) entre los protones unidos al carbono C-4 implica una configuración C-3(S^*).

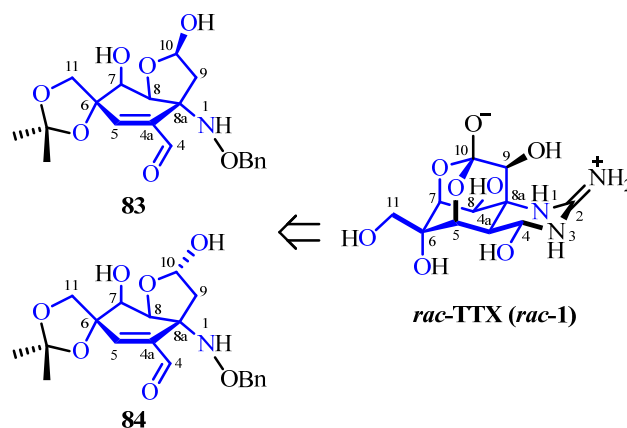
Cabe destacar el cambio conformacional (en disolución) del anillo de ciclohexeno que se produce durante la reacción de desprotección del grupo TIPDS del formilsililacetal **79**, que pasa de ser una semisilla 1H_9 a ser mayoritariamente una semisilla tipo 9H_1 en los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

Desde un punto de vista sintético, con la preparación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** se ha conseguido la preparación de compuestos que serán precursores inmediatos del esqueleto dioxadamantánico característico de la tetrodotoxina y que además, permitirán la introducción del hidroxilo de la futura posición C-9 de la *rac*-TTX así como la formación de la funcionalidad ortoéster

⁵⁵ El inusual desplazamiento químico del protón H-4 (*pro-S*^{*}) observado en el espectro de 1H -RMN del 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**, se puede explicar en base desapantallamiento que sobre dicho protón ejerce el grupo formilo situado sobre C-6.

⁵⁶ Como ya se indicó en el capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral, los compuestos con una estructura bicíclica [4.3.0]nonano que dispongan el sustituyente situado sobre el carbono C-3 hacia delante según su representación gráfica, presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} \leq 14.0$ Hz entre H-4 y H-4', en contra de los que lo dispongan hacia atrás los cuales presentan una constante de acoplamiento $J_{gem} > 14.0$ Hz entre H-4 y H-4'.

propia de ésta. Además, la funcionalidad aldehído sobre el futuro carbono C-4 junto con el futuro nitrógeno N-1 de la *rac*-TTX (*rac*-1) permitirá la ciclación intramolecular que dé lugar a la guanidina cíclica y a la funcionalidad hemiaminal características de la tetrodotoxina (Esquema 3.34).

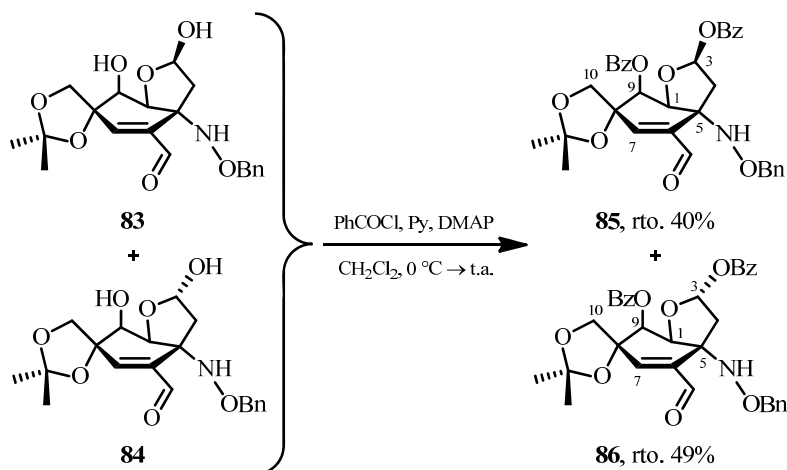


Esquema 3.34. Relación estructural entre la *rac*-TTX (*rac*-1) y los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** (se muestra en color azul el esqueleto común).

3.4.7. Reacción de diprotección de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

Preparación de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86**

La acilación selectiva de los de los hidroxilos de una mezcla de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** en proporción 7.5:1, por su tratamiento con cloruro de benzoílo, piridina y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina, a temperatura ambiente, empleando CH₂Cl₂ como disolvente condujo, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica, a la formación de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86** con un 40% y un 49% de rendimiento, respectivamente (Esquema 3.35).



Esquema 3.35. Condiciones de reacción para la formación de los dibenzoatos **85** y **86**.

La asignación estructural del (3*S*^{*})-dibenzoato **85** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.37).

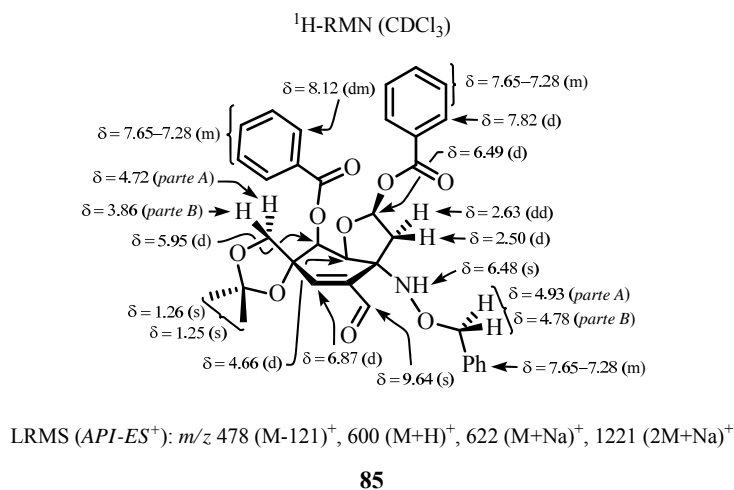


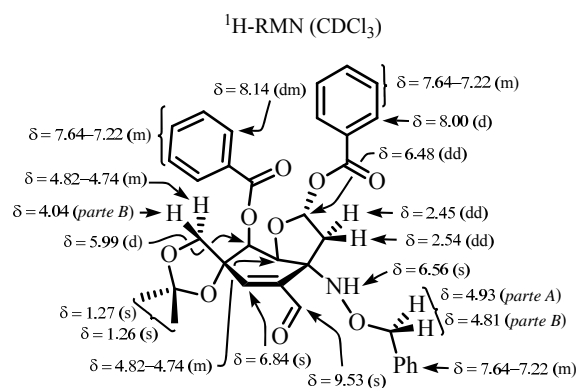
Figura 3.37. Selección de datos espectroscópicos del (3*S*^{*})-dibenzoato **85**.

En el espectro de ¹H-RMN, se observaron las señales características de los grupos benzoato generados, además de las señales aromáticas del grupo

bencilo: un doble multiplete que integra para dos protones, localizado a 8.12 ppm ($J = 8.3$ Hz), un doblete que integra para dos protones, centrado a 7.82 ppm ($J = 7.8$ Hz) y un multiplete que integra para once protones, localizado entre 7.65 y 7.28 ppm. Por otro lado, el singlete centrado a 9.64 ppm fue asignado al protón aldehídico. El doblete ubicado a 6.87 ppm ($J = 0.8$ Hz) se correlacionó con el protón olefínico H-7, mientras que el doblete situado a 6.49 ppm ($J = 5.9$ Hz) fue asignado al protón acetálico H-3. Además, el singlete muy ensanchado centrado a 6.48 ppm fue atribuido al protón del grupo NH. Las señales con apariencia de dobletes centradas a 5.95 ppm ($J = 2.4$ Hz) y 4.66 ppm ($J = 2.4$ Hz) fueron asignadas a los protones H-9 y H-1, respectivamente. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.93 ppm ($J_{AB} = 12.0$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.78 ppm ($J_{AB} = 12.0$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, las señales del sistema *AB* centradas a 4.72 y 3.86 ppm ($J_{AB} = 9.5$ Hz) fueron atribuidas a los protones H-10 y H-10'. El doblete ubicado a 2.63 ppm ($J = 14.1, 5.9$ Hz) fue asignado al protón H-4, mientras que el doblete situado a 2.50 ppm ($J = 14.1$ Hz) se asignó al protón H-4'. Por último, las señales que se muestran como singletes y que integran para tres protones cada una, localizadas a 1.26 y 1.25 ppm fueron atribuidas a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observaron los picos m/z 478 ($M-121$)⁺, 600 ($M+H$)⁺, 622 ($M+Na$)⁺ y 1221 ($2M+Na$)⁺ correspondientes al (3*S*^{*})-dibenzoato **85**.

La elucidación estructural del (3*R*^{*})-dibenzoato **86** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.38).



LRMS (*API-ES*⁺): m/z 478 ($\text{M}-121$)⁺, 600 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 622 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1221 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺

86

Figura 3.38. Selección de datos espectroscópicos del (3*R*^{*})-dibenzoato **86**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observaron las señales características de los grupos benzoato generados sobre las posiciones C-3 y C-9, además de las señales aromáticas del grupo bencilo: un doblete que integra para dos protones, localizado a 8.14 ppm ($J = 8.4$ Hz), un doblete que integra para dos protones, centrado a 8.00 ppm ($J = 7.2$ Hz) y un multiplete que integra para once protones, situado entre 7.64-7.22 ppm. El singlete ubicado a 9.53 ppm fue asignado al protón del grupo aldehído. Además, el singlete centrado a 6.84 ppm fue atribuido al protón olefinico H-7, mientras el singlete ensanchado centrado a 6.56 ppm fue asignado al protón del grupo amino. El doblete situado a 6.48 ppm ($J = 5.6$, 2.8 Hz) se correlacionó con el protón acetálico H-3. La señal con apariencia de doblete centrada a 5.99 ppm ($J = 2.3$ Hz) fue asignada al protón H-9. Localizadas a 4.93 y 4.81 ppm aparecen la parte A y la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 11.8$ Hz) asignado a los protones bencílicos. Por otra parte, situado entre 4.82-4.74 ppm se encuentra el multiplete que integra para dos protones, que incluye la parte A del sistema AB asignada al protón H-10 y la señal asignada al protón H-1, mientras que centrada a 4.04 ppm se muestra la parte B del sistema AB ($J_{AB} = 9.7$ Hz).

asignada al protón H-10'. Las señales con apariencia de doble doblete centradas a 2.54 ppm ($J = 14.5, 5.6$ Hz) y a 2.45 ppm ($J = 14.5, 2.8$ Hz) fueron asignadas a los protones H-4 y H-4', respectivamente. Por último, los singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.27 y 1.26 ppm fueron atribuidos a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 478 ($M-121$)⁺, 600 ($M+H$)⁺, 622 ($M+Na$)⁺ y 1221 ($2M+Na$)⁺ correspondientes al (3*R*^{*})-dibenzoato **86**.

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)	
	85	86
H-9, H-7	0.8	—
H-9, H-1	2.4	2.3
H-3, H-4	5.9	5.6
H-3, H-4'	—	2.8
H-4, H-4'	14.1	14.5

Figura 3.39. Relación de constantes de acoplamiento más significativas de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86**.

La conformación mayoritaria tipo semisilla 9H_1 del anillo de ciclohexeno del (3*S*^{*})-dibenzoato **85** fue determinada en base a la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia entre el protón olefinico H-7 y el protón H-9, la cual implica una orientación *ecuatorial* de este último.⁵⁷

La configuración *S*^{*} y *R*^{*} del estereocentro acetálico C-3 de los dibenzoatos **85** y **86**, respectivamente, se determinó en base a las constantes de acoplamiento encontradas entre el protón H-3 y los protones del metileno C-4 en

⁵⁷ La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del (3*R*^{*})-dibenzoato **86** no pudo ser determinada inequívocamente mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento aunque se asumió una conformación tipo semisilla 9H_1 por comparación con compuestos de estructura similar, como es el (3*S*^{*})-cianohemiacetal **77**.

el espectro de ^1H -RMN. Así, la existencia de una única constante de acoplamiento ($J_{\text{sin}} = 5.9 \text{ Hz}$) entre H-3 y H-4 implica una configuración C-3(S^*) para **85**, mientras que la existencia las constantes de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ($J_{\text{sin}} = 5.6 \text{ Hz}$) y entre H-3 y H-4' ($J_{\text{gauche}} = 2.8 \text{ Hz}$) evidencia una configuración C-3(R^*) para **86**.

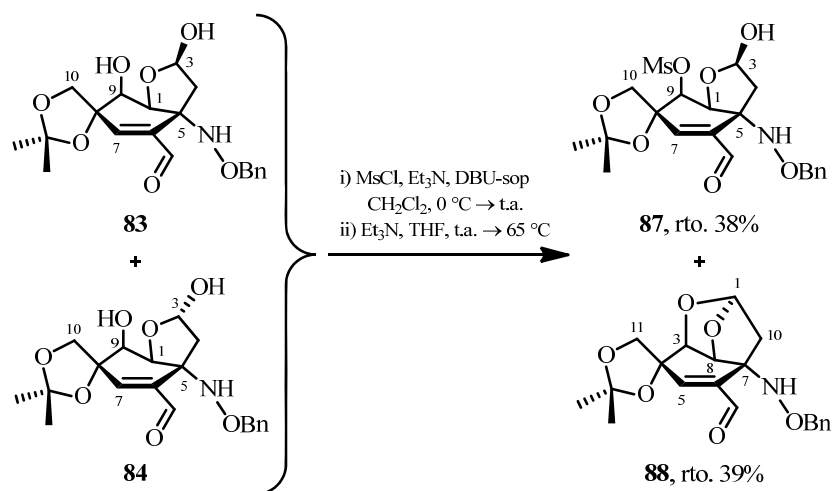
Por otra parte, la isomerización, en medio básico, del centro de hemiacetálico C-3 de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** explicaría la proporción equimolecular de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86** obtenida en la reacción de acilación.

3.4.8. Reacción de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83 y **84** y cloruro de mesilo y Et_3N y DBU soportada**

De acuerdo a lo encontrado en la bibliografía, la mesilación de hidroxilos hemiacetálicos y posterior eliminación en medio básico del mesilato generado constituye una excelente táctica sintética para la generación de éteres vinílicos.⁵⁸ Teniendo esto en cuenta, nos planteamos la posibilidad de generar la insaturación sobre las futuras posiciones $\Delta^{9,10}$ de la *rac*-TTX que en etapas posteriores de la síntesis mediante un proceso de oxidación introduzca el futuro hidroxilo (C-9)-OH así como la funcionalidad adecuada para la generación del ortoéster propio de la tetrodotoxina.

⁵⁸ Como ejemplo de formación para la formación de éteres vinílicos a partir de hemiacetales cíclicos, ver: (a) Airiau, E.; Chemin, C.; Girard, N.; Lonzi, G.; Mann, A.; Petricci, E.; Salvadori, J.; Taddei, M. *Synthesis* **2010**, 17, 2901-2914; (b) Trân-Huu-Dâu, M. E.; Wartchow, R.; Winterfeldt, E.; Wong, Y. S. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2349-2369; (c) Lainé, D.; Fujita, M.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1639-1646; (d) Boukouvalas, J.; Radu, I. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2971- 2973.

El procedimiento experimental empleado consistió en la disolución de una mezcla 7.5:1 de los los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**⁵⁹ en CH₂Cl₂ y posterior tratamiento, a temperatura ambiente, con con Et₃N y cloruro de mesilo. Seguidamente, tras 1.5 horas de reacción se adicionó DBU soportada y la calefacción a 65 °C en THF durante 1.5 horas condujo a la formación del mesilato **87** (rto. 38%) y del formilacetal mixto **88** (rto. 39%), tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.36).⁶⁰



Esquema 3.36. Condiciones de reacción para la mesilación de los del hidroxilo hemiacetalico (C-3)-OH de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**.

La elucidación estructural del mesilato **87** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.40).

⁵⁹ La proporción de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** fue determinada por la comparación de las integrales de las señales del espectro de ¹H-RNM asignadas a los protones H-3 de ambos compuestos, δ 5.49 y 5.77 ppm, respectivamente.

⁶⁰ Mediante TLC, se observó que los productos resultantes del tratamiento de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** con Et₃N y cloruro de mesilo permanecieron inalterados tras la adición de DBU soportada al medio de reacción y su posterior calefacción a 65 °C en THF.

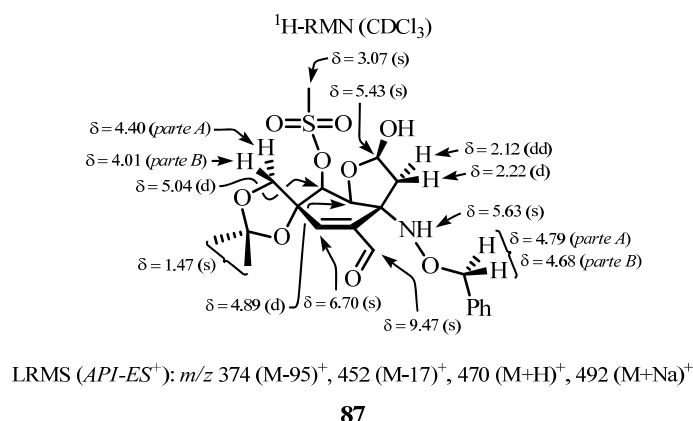


Figura 3.40. Selección de datos espectroscópicos del mesilato **87**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de un singlete que integra para tres protones, situado 3.07 ppm que fue asignado al metilo del grupo metanosulfonyl situado sobre C-9. Además, la señal que se muestra como un singlete localizada a 9.47 ppm fue atribuida al protón del grupo aldehído. Por otra parte, el singlete centrado a 6.70 ppm fue correlacionado con el protón olefínico H-7, mientras que el singlete situado a 5.63 ppm se asignó al protón del grupo NH. Además, el singlete ensanchado centrado a 5.43 ppm fue atribuido al protón hemiacetalico H-3. Los dobletes centrados a 5.04 ppm ($J = 3.3$ Hz) y 4.89 ppm ($J = 3.3$ Hz) fueron asignados a los protones H-9 y H-1, respectivamente. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.79 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.68 ppm ($J_{AB} = 11.4$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Las señales centradas a 4.40 y 4.01 ppm fueron asignadas al sistema AB ($J_{AB} = 9.8$ Hz) formado por los protones H-10 y H-10'. Por otra parte, el doblete centrado a 2.22 ppm ($J = 14.2$ Hz) fue asignado al protón H-4, mientras que el doblete doblete situado a 2.12 ppm ($J = 14.2, 5.0$ Hz) se correlacionó con el protón H-4'. Finalmente, el singlete que integra para seis protones, fue asignado a los dos metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al mesilato **87**, se observaron los picos m/z 374 ($M-95$)⁺, 452 ($M-17$)⁺, 470 ($M+H$)⁺ y 492 ($M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.⁶¹

La asignación estructural del formilacetal mixto **88** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.41).

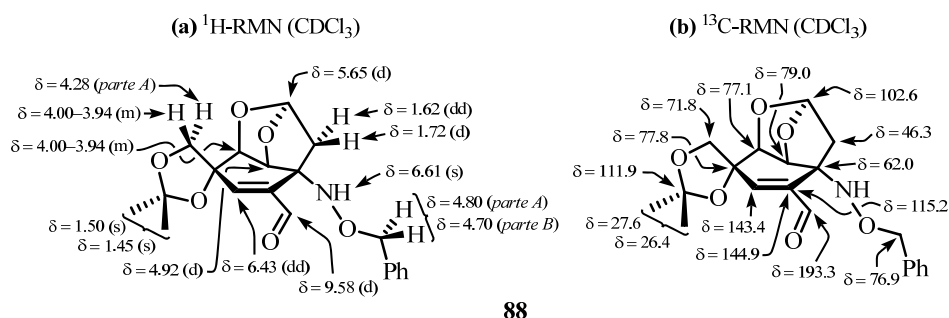


Figura 3.41. Selección de datos espectroscópicos del formilacetal mixto **88**.

En el espectro de ¹H-RMN, la señal con apariencia de doblete centrado a 9.58 ppm ($J = 0.9$ Hz) se asignó al protón aldehídico. Por otro lado, el singlete ensanchado localizado a 6.61 ppm fue atribuido al protón del grupo NH, mientras que el doblete situado a 6.43 ppm ($J = 1.8, 0.9$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5. Además, el doblete localizado a 5.65 ppm ($J = 2.5$ Hz) se correlacionó con el protón acetálico H-1. La señal ubicada a 4.92 ppm que aparece como un doblete con una constante de acoplamiento $J = 2.8$ Hz, fue asignada al protón H-8. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.80 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.70 ppm ($J_{AB} = 12.2$ Hz) fue atribuido a los protones bencílicos. Por otro lado, la parte A del sistema AB asignada al protón H-11 aparece a 4.28 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz), mientras que la parte B asignada al protón

⁶¹ En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado, se observó el pico m/z 374 ($M-95$)⁺ asignado a la pérdida del grupo MsO-, mientras que el pico m/z 452 ($M-17$)⁺ fue asignado al proceso de deshidratación del hemiacetal del mesilato **87**.

H-11' junto con el protón H-3, se muestra como un multiplete situado entre 4.00-3.94 ppm. El doblete centrado a 1.72 ppm ($J = 12.1$ Hz) se asignó al protón H-10, mientras que el doblete ubicado a 1.62 ppm ($J = 12.1, 2.5$ Hz) fue atribuido al protón H-10'. Por último, los singletes que integran para tres protones cada uno, centrados a 1.50 y 1.45 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observan todas las señales de los carbonos de la estructura tricíclica metil[5.2.1.0^{3,8}]deceno, apareciendo C-6 a 144.9 ppm, C-5 a 143.4 ppm, C-1 a 102.6 ppm, C-8 a 79.0 ppm, C-4 a 77.8 ppm, C-3 a 77.1 ppm, C-11 a 71.8 ppm, C-7 a 62.0 ppm y C-10 a 46.3 ppm. Finalmente, centrada a 193.3 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo aldehído, mientras que a 111.9, 27.6 y 26.4 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado al formilacetal mixto **88**, se observaron los picos m/z 356 ($M-17$)⁺ y 374 ($M+H$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.⁶²

En el espectro de IR, se observó la aparición de una banda intensa centrada a 1687 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo aldehído, mientras que la banda centrada a 1373 cm^{-1} se asignó a las vibraciones de deformación del enlace C-H de dicho grupo. Finalmente, también se observó una banda centrada a 1060 cm^{-1} que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del grupo dimetilacetal.

La conformación mayoritaria del anillo de ciclohexeno del formilacetal mixto **88** fue determinada mediante el análisis de sus constantes de acoplamiento

⁶² En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observó el pico m/z mientras que el pico m/z 452 ($M-17$)⁺ fue asignado al proceso de apertura del acetal mixto y posterior deshidratación del formilacetal mixto **88**.

y por los experimentos bidimensionales de RMN (HSQC, HMBC, COSY y NOESY) realizados (Figura 3.42).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-5, H-3	1.8
H-3, H-8	2.8
H-11, H-11'	9.6
H-1, H-10'	2.5
H-10, H-10'	12.1

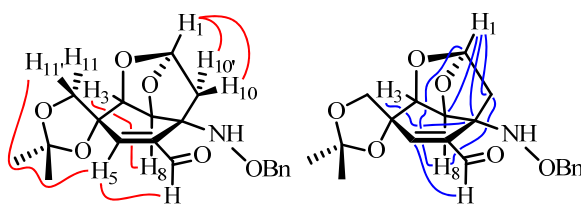
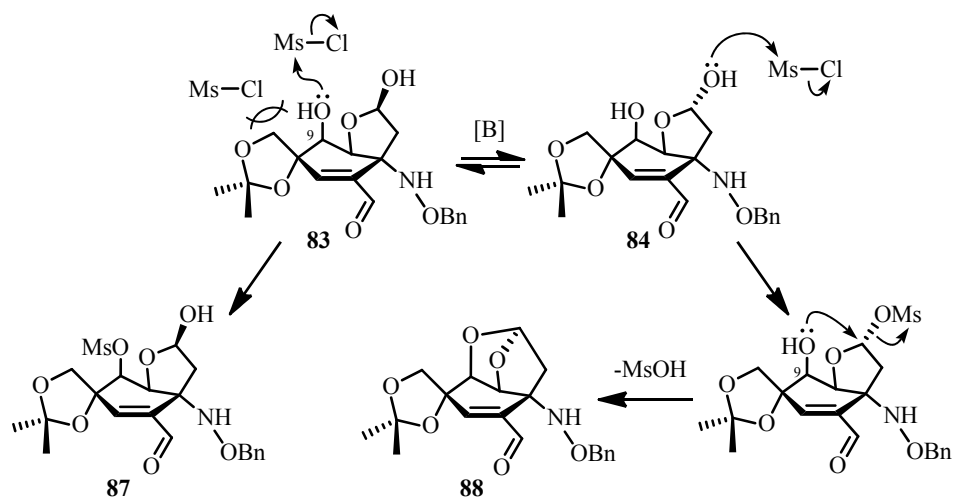


Figura 3.42. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC(en color azul) más significativas del formilacetal mixto **88**.

La existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.8$ Hz) entre el protón olefínico H-5 y el protón H-3 (que implica una disposición coplanar en W de ambos protones), junto con su correlación HMBC a tres enlaces con el carbono C-7 indican la disposición *ecuatorial* de H-3, que implica que la conformación mayoritaria en disolución del anillo de ciclohexeno del formilacetal mixto **88** es una semisilla 3H_8 . Además, la existencia de una correlación HMBC a tres enlaces entre el protón H-8 y el carbono C-10 indica una orientación *axial* de H-8 por la cara β de la molécula, mientras que por otro lado el NOE que presenta el protón H-11' con el protón olefínico H-5 implica la disposición *ecuatorial* del metileno C-11, estando todo ello de acuerdo con la conformación propuesta anteriormente para el anillo de seis miembros del formilacetal mixto **88** (Figura 3.42).



Clave: [B] = Et₃N

Esquema 3.37. Propuesta mecanística para la formación del formilacetal mixto **88**.

Para explicar la formación del mesilato **87** y el formilacetal mixto **88** se propone el mecanismo indicado en el Esquema 3.37. El proceso se iniciaría con la isomerización, en medio básico, de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**, la cual explicaría la obtención de los compuestos **88** y **87** en una proporción equimolecular.⁶³ Seguidamente, la mesilación del hidroxilo hemiacetalico de **84** y posterior sustitución nucleofila (S_N2) del hidroxilo (C-9)-OH sobre el centro acetálico del intermedio mesilado (Esquema 3.43), daría lugar al formilacetal mixto **88**. Por otro lado, la mesilación del hidroxilo (C-9)-OH de **83** daría lugar al mesilato **87**.⁶⁴

Mediante esta táctica sintética, no fue posible la funcionalización de las futuras posiciones C-9 y C-10 de la *rac*-TTX con objeto de generar un doble

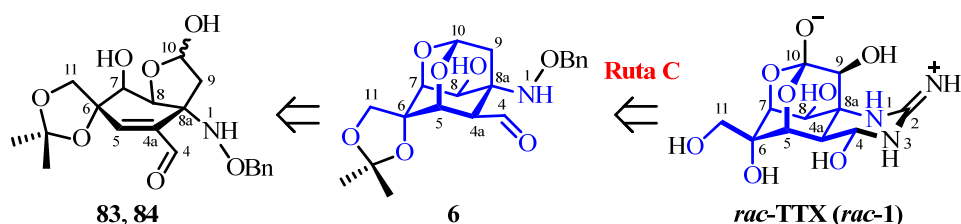
⁶³ El sustrato de partida utilizado en la reacción de mesilación de los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84**, contenía una proporción 7.5:1, respectivamente.

⁶⁴ La selectividad observada en la reacción de mesilación de formilhemiacetal **83**, puede explicarse por el impedimento estérico que la parte cóncava de la molécula ejerce sobre el hidroxilo hemiacetalico (C-3)-OH.

enlace que permita su oxidación e introducir de este modo el futuro hidroxilo (C-9)-OH así como la funcionalidad adecuada para la generación del ortoéster propio de la tetrodotoxina.

3.5. Preparación de compuestos tricíclicos metildioxadamantánicos, Estructuras VIII⁶⁵

De acuerdo al esquema retrosintético planteado en el apartado *Objetivos* (Esquema IV, Ruta C) de la presente Memoria, una vez introducidos los futuros carbonos C-4 y C-11, con el adecuado grado de oxidación, y las funciones oxigenadas de las futuras posiciones C-6, C-7 y C-8 con la disposición estereoquímica adecuada, junto con el oxígeno sobre C-10, en base a nuestra experiencia previa, nos planteamos la preparación de la estructura tricíclica metil[3.3.1.1^{3,7}]decano **6**, que incorpora el esqueleto dioxadamantánico propio de la tetrodotoxina, cuya oxidación genere la función ortoéster característica de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), además de una agrupación aminoaldehído sobre las futuras posiciones C-4 y C-8a que permita la formación de su guanidina cíclica.



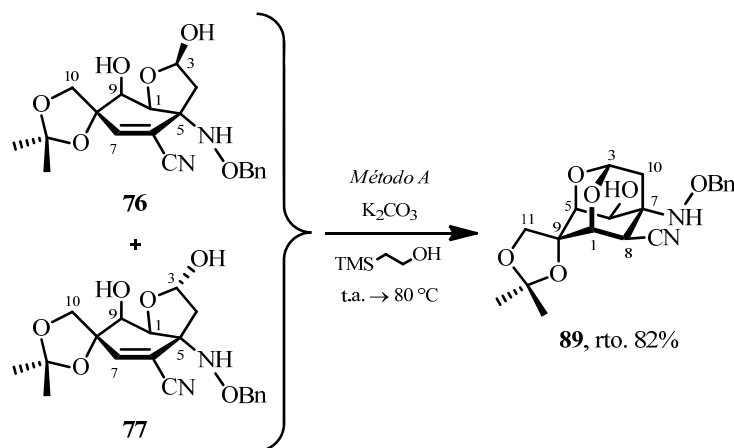
Esquema 3.38. Esquema retrosintético del formildioxadamantano **6** y su relación estructural con la *rac*-TTX (*rac*-**1**) (en color azul se muestra el esqueleto común).

⁶⁵ Ver el apartado *Nomenclatura* de la presente Tesis Doctoral

3.5.1. Preparación del cianodioxadamantano **89**

La preparación del cianodioxadamantano **89** se llevó a cabo utilizando dos procedimientos alternativos: mediante la isomerización de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** y posterior adición intramolecular conjugada ($A_{1,4}$) en medio básico sobre la futura posición C-5 de la *rac*-TTX (*Método A*) y por medio de la desprotección quimioselectiva de los sililéteres del aminohemiacetal **75** y posterior ciclación intramolecular (*Método B*).

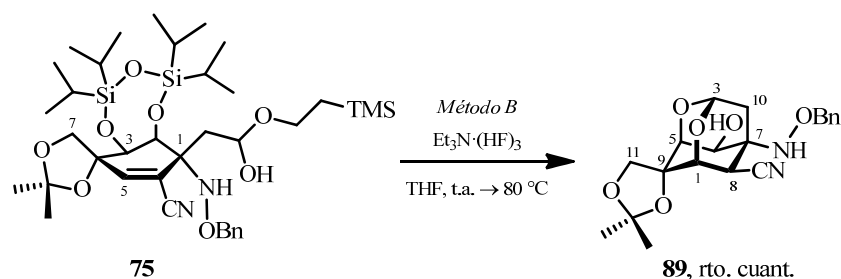
La reacción de una mezcla 2:1⁶⁶ de los 3-*epi*-aminohemiacetales **76** y **77** y una cantidad catalítica de K_2CO_3 utilizando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente durante 2 horas a 80 °C, condujo a la formación del cianodioxadamantano **89** con un 82% de rendimiento tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.39).



Esquema 3.39. Condiciones de reacción para la preparación del cianodioxadamantano **89** (*Método A*).

⁶⁶ La proporción de los cianoheiacetales **76** y **77**, epímeros en la posición C-3, se determinó por la comparación de las integrales de las señales asignadas a los protones H-4' de ambos compuestos, δ 2.08 y 1.95 ppm, respectivamente.

La calefacción a 80 °C de una disolución del aminohemiacetal **75** y $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ en THF durante 15.5 horas condujo, tras su posterior aislamiento⁶⁷ y purificación cromatográfica, a la formación del cianodioxadamantano **89** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 3.40).



Esquema 3.40. Condiciones de reacción para la preparación del cianodioxadamantano **89** (*Método B*).

La asignación estructural del cianodioxadamantano **89** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.43).

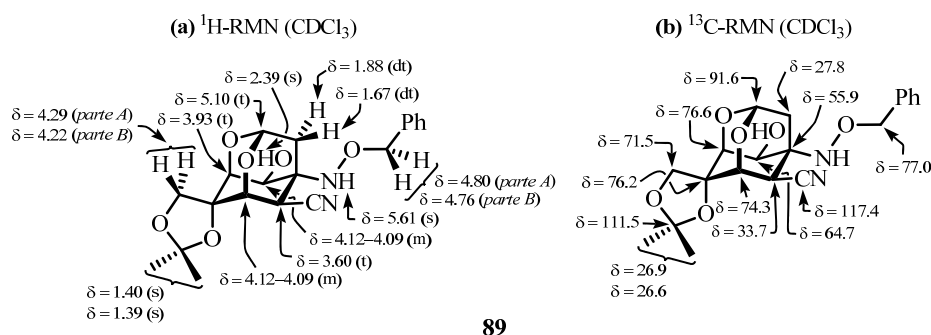


Figura 3.43. Selección de datos espectroscópicos del cianodioxadamantano **89**.

⁶⁷ Durante su aislamiento, el crudo reacción fue tratado, a 0 °C, con una disolución acuosa de NaHCO_3 sat. hasta conseguir un pH = 8.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó un singlete centrado a 5.61 ppm que fue asignado al protón del grupo NH. Las señales centradas a 4.80 y 4.76 ppm fueron atribuidas al sistema AB ($J_{AB} = 12.0$ Hz) constituido por los protones bencílicos. Además, el sistema AB cuya parte A aparece a 4.29 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.22 ppm ($J_{AB} = 9.6$ Hz) se asignó a los protones H-11 y H-11', respectivamente. Por otra parte, el singlete ensanchado situado a 2.39 ppm fue asignado al protón del hidroxilo (C-6)-OH. Los dos singletes que integran para tres protones cada uno, situados a 1.40 y 1.39 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno. Las demás señales observadas fueron asignadas a la estructura dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sintetizada. Particularmente, se observó un triplete a 5.10 ppm ($J = 1.8$ Hz) asignado al protón H-3, un multiplete que integra para dos protones, entre 4.12-4.09 ppm atribuido a los protones H-1 y H-6, un triplete a 3.93 ppm ($J = 1.8$ Hz) adjudicado al protón H-5, un triplete a 3.60 ppm ($J = 1.8$ Hz) atribuido a H-8 y finalmente, dos dobles tripletes a 1.88 y 1.67 ppm ($J = 12.8, 1.8$ Hz) correlacionados con los protones H-10 y H-10', respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observaron, a los desplazamientos típicos, las señales de los carbonos de la estructura tricíclica metil[3.3.1.1^{3,7}]decano sintetizada, apareciendo C-3 a 91.6 ppm, C-5 a 76.6 ppm, C-9 a 76.2 ppm, C-1 a 74.3 ppm, C-11 a 71.5 ppm, C-6 a 64.7 ppm, C-7 a 55.9 ppm, C-8 a 33.7 ppm y C-10 a 27.8 ppm. Finalmente, centrada a 117.4 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo CN, mientras que a 111.5, 26.9 y 26.6 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.⁶⁸

⁶⁸ En el espectro de ^{13}C -RMN, se observó un fuerte desapantallamiento de la señal asignada al carbono C-5 y por el contrario un fuerte apantallamiento de la señal asignada al carbono C-6 del cianodioxadamantano **89** respecto a lo observado en los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**, hecho que está de acuerdo con la isomerización propuesta. Además, también se observó la desaparición de las señales asignadas a los carbonos olefinicos, lo cual corrobora la adición $A_{1,4}$ intramolecular.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 389 ($M+H$) $^+$ y 411 ($M+Na$) $^+$ correspondientes al cianodioxadamantano **89**. Por otro lado, cuando se realizó el espectro de masas exactas HRMS (ESI^+) se observó la aparición del pico m/z 389.1711 ($M+H$) $^+$ que fue asignado a la fórmula molecular $C_{20}H_{25}N_2O_6$, la cual coincide con la de la estructura propuesta protonada.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3467 cm^{-1} de una banda intensa y ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace N-H del grupo amino. Además, a 1161 , 1132 , 1099 y 1060 cm^{-1} aparecen las bandas que fueron asignadas a las vibraciones de tensión del enlace C-O-C del grupo acetal. Finalmente, se observó una banda a 2247 cm^{-1} que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace $C\equiv N$.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN realizados (HSQC, HMBC, COSY y NOESY), por un lado se confirmó la asignación estructural propuesta y por otro, se determinó la configuración del nuevo estereocentro C-8 creado (Figura 3.44).

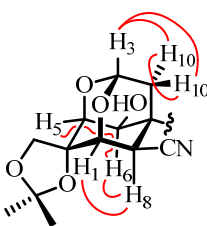
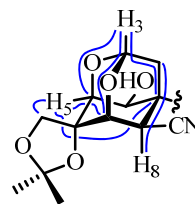
H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)	
H-1, H-5	1.8	
H-1, H-8	1.8	
H-3, H-10	1.8	
H-3, H-10'	1.8	
H-5, H-6	1.8	
H-6, H-10'	1.8	
H-8, H-10	1.8	
H-10, H-10'	12.8	
		

Figura 3.44. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del cianodioxadamantano **89**.

La existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-3 (5.10 ppm) y los carbonos C-1 (74.3 ppm), C-5 (76.6 ppm) y C-7

(55.9 ppm) indican, claramente que el compuesto **89** presenta una estructura tricíclica [3.3.1.1^{3,7}]decano. Además, la existencia de sendas correlaciones HMBC a tres enlaces (las cuales no fueron mostradas en la Figura 3.44 para no complicar dicha figura) de los protones H-1 (4.12-4.09 ppm) y H-5 (3.93 ppm) con el carbono C-3 (91.6 ppm) confirman la existencia de la estructura dioxadamantánica propuesta.

La existencia de NOE entre el protón H-8 (3.60 ppm) y los protones H-6 y H-1 (4.12-4.09 ppm) indica una disposición *1,3-diaxial* de tanto de H-6 y como H-8 por la cara β de la molécula. Además, la existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces de los protones H-6 y H-8 con el carbono C-10 (27.8 ppm) confirman la disposición *diaxial* de ambos protones. Por otra parte, la correlación HMBC a tres enlaces existente entre el protón H-5 (3.93 ppm) y los carbonos C-3 (91.6 ppm), C-7 (55.9 ppm) y C-11 (71.5 ppm) muestran una orientación *ecuatorial* de H-5.

Por otro lado, la existencia de las constantes de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-1 y H-5 ($J_w = 1.8$ Hz), entre H-6 y H-10' ($J_w = 1.8$ Hz) y entre H-8 y H-10 ($J_w = 1.8$ Hz),⁶⁹ que implica una disposición coplanar en W entre ellos, confirman la asignación propuesta para el cianodioxadamantano **89**.

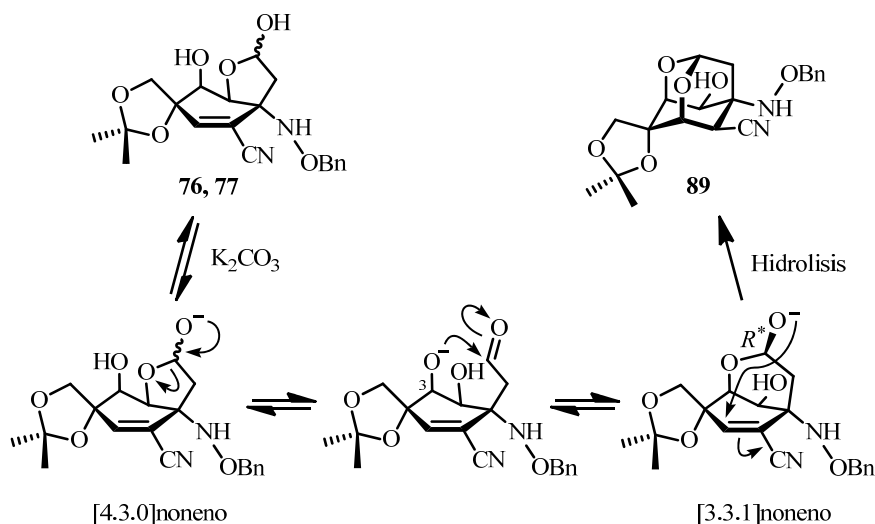
La conformación del anillo carbonado de ciclohexano de **89** es una silla ⁷C₉, la cual está fijada por el puente existente entre las posiciones C-1, C-5 y C-7 y fue confirmada por los datos espectroscópicos anteriormente citados.

Por otro lado, la configuración *S*^{*} del estereocentro C-8 se determinó en base al NOE observado entre el protón H-8 y los protones H-1 y H-6 (4.12-4.09 ppm) que pone de manifiesto la disposición *axial* de H-8 por la cara β de la

⁶⁹ En el experimento COSY, se observaron las correspondientes correlaciones asociadas a las constantes de acoplamiento a larga distancia indicadas en el texto.

molécula. Además, la correlación HMBC a tres enlaces del protón H-8 y el carbono C-10 implica un ángulo diedro de 180° entre ambos núcleos, confirmando así la orientación *axial* del protón H-8.

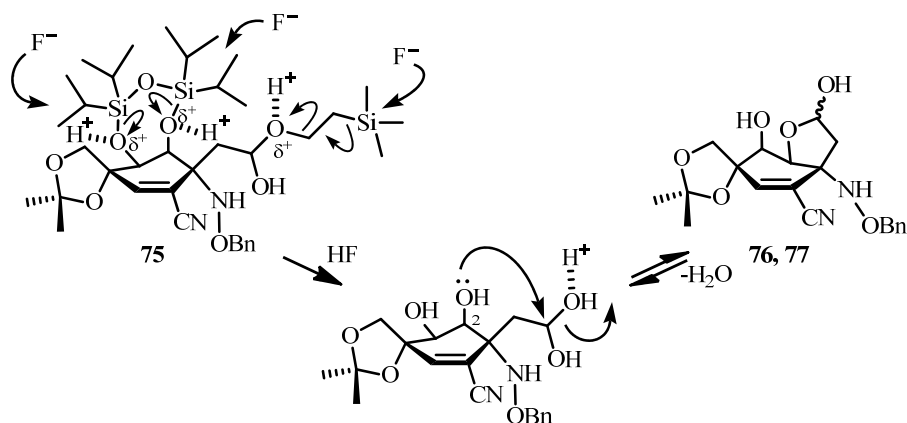
La formación del cianodioxadamantano **89** mediante el *Método A*, se explicaría a través de la propuesta mecanística mostrada en el Esquema 3.41.



Esquema 3.41. Propuesta mecanística para la preparación del cianodioxadamantano **89** a partir de los 3-*epi*-cainohemiacetales **76** y **77**.

El proceso se iniciaría con la desprotonación del hidroxilo hemiacetático de los 3-*epi*-cainohemiacetales **76** y **77** promovida por el medio básico (K_2CO_3) empleado en la reacción. A continuación, se produciría la isomerización en medio básico de la estructura bicíclica [4.3.0]noneno a la correspondiente [3.3.1]noneno a través de un intermedio ciclohexénico mediante la apertura del hemiacetal y posterior adición ($A_{1,2}$) del alcóxido (C-3)- O^- sobre el grupo carbonilo de dicho intermedio. Debido a las condiciones de control termodinámico bajo las cuales se lleva a cabo la reacción, la configuración reactiva del estereocentro hemiacetático del intermedio bicíclico [3.3.1]noneno vendrá dada por la estabilidad del producto

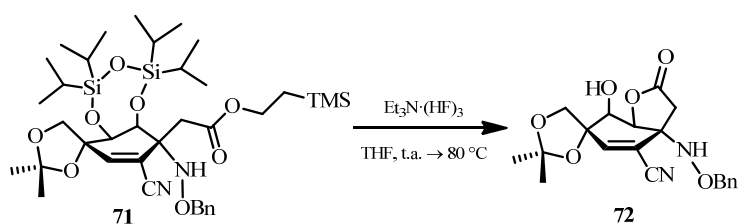
final. En consecuencia, se propone que la adición conjugada ($A_{1,4}$) intramolecular del alcóxido hemiacetalico sobre el sistema Michael del intermedio bicíclico [3.3.1]noneno y posterior protonación por la cara β de la molécula, daría lugar al cianodioxadamantano **89**, el cual dispone el grupo ciano en una orientación *ecuatorial*.



Esquema 3.42. Propuesta mecanística para la formación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** (precursores del cianodioxadamantano **89**).

La formación del cianodioxadamantano **89** mediante el *Método B* (Esquema 3.42), se explicaría a través de la formación de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** a partir del aminohemiacetal **75**,⁷⁰ mediante la

⁷⁰ En el apartado 3.3.2. del presente capítulo, se abordó la preparación de la dimetilacetal- γ -lactona **72**, con rendimiento cuantitativo, a partir del aminoéster **71** en las mismas condiciones de reacción a las aquí empleadas.

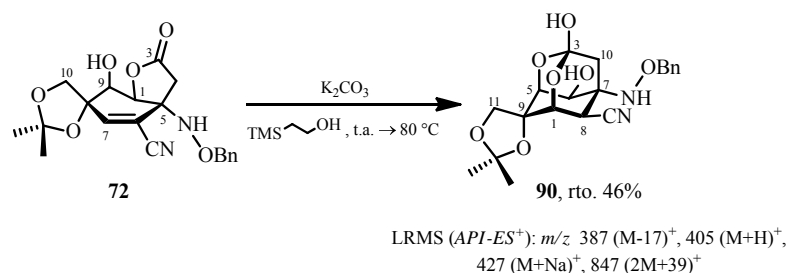


utilización de fluoruro para la desprotección de sus sililéteres y posterior ciclación intramolecular (*5-exo-trig*, favorecida por la reglas de Baldwin) en medio ácido.

Seguidamente, el posterior tratamiento en medio básico (NaHCO_3) de los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**, propuestos como intermedios de reacción, conducirían a la formación del cianodioxadamantano **89** (Esquema 3.41).⁷¹

Desde un punto de vista sintético, con la preparación del cianodioxadamantano **89** se ha conseguido el acceso a intermedios avanzados en la síntesis total de la *rac*-TTX, que incorporan el esqueleto dioxadamantánico (precursor inmediato del ortoéster propio de la tetrodotoxina), además de incorporar, con la estereoquímica correcta, los futuros carbonos C-4 y C-11 así como las funciones oxigenadas sobre los carbonos C-5, C-6, C-7, C-8 y C-11 y el nitrógeno N-1 de la *rac*-TTX.

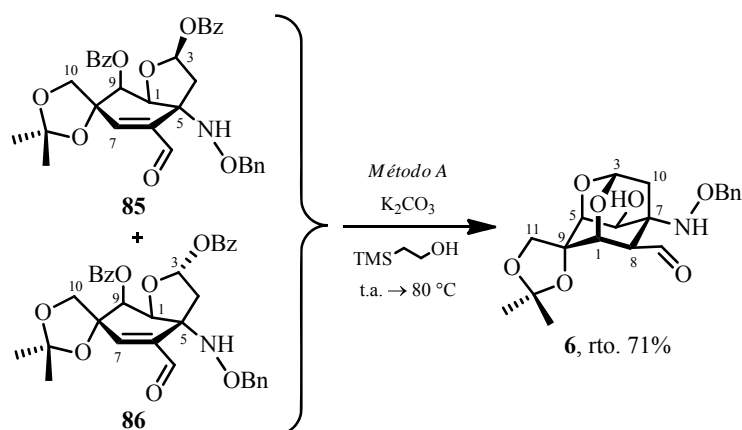
⁷¹ Como primera aproximación para la formación del ortoéster propio de la tetrodotoxina, en base a la experiencia cosechada en nuestro grupo de investigación, se hizo reaccionar, a 80 °C, la dimetilacetal- γ -lactona **72** y una cantidad catalítica de K_2CO_3 empleando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente. Cuando se analizó el espectro de LRMS (*API-ES*⁺) realizado al producto resultado de la reacción, una vez aislado y purificado por cromatografía en columna, se observaron los picos m/z 387 ($\text{M}-17$)⁺, 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 427 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 847 ($2\text{M}+39$)⁺ asignables a *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-3,6,9,11-tetrahidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**90**).



3.5.2. Preparación del formildioxadamantano 6

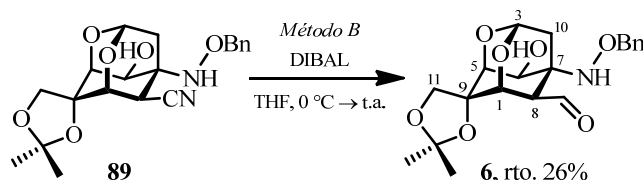
El formildioxadamantano **6** fue preparado por medio de dos procedimientos alternativos: (a) la desprotección, en medio básico, de los grupos benzoato de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86**, posterior isomerización seguido de una adición intramolecular conjugada ($A_{1,4}$) sobre la futura posición C-5 de la *rac*-TTX (*Método A*) y (b) la reducción del grupo ciano del cianodioxadamantano **89** (*Método B*).

La reacción de cada uno de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86** y una cantidad catalítica de K_2CO_3 utilizando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente durante 2 horas a temperatura ambiente, condujo lentamente a la formación de intermedios comunes en ambas reacciones, observados por TLC, quedando sustrato de partida sin consumir. Tras aunar ambas reacciones en una sola, su calefacción a 80 °C durante 21.5 horas en las mismas condiciones, condujo a la formación del formildioxadamantano **6** con un 71% de rendimiento, tras posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.43).



Esquema 3.43. Condiciones de reacción para la preparación del formildioxadamantano **6** (*Método A*).

La reacción del cianodioxadamantano **89** y DIBAL empleando THF como disolvente, condujo tras 4.5 horas de reacción y posterior aislamiento y purificación cromatográfica a la formación del formildioxadamantano **6** con un 26% de rendimiento (Esquema 3.44).



Esquema 3.44. Condiciones de reacción para la preparación del formildioxadamantano **6** (*Método B*).

La asignación estructural del formildioxadamantano **6** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.45).

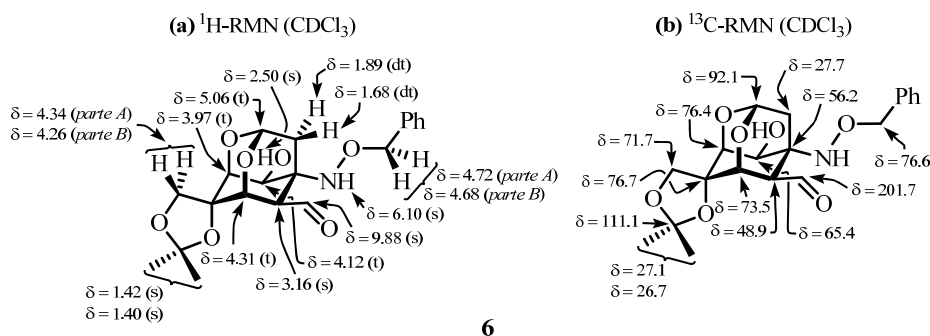


Figura 3.45. Selección de datos espectroscópicos del formildioxadamantano **6**.

En el espectro de ^1H -RMN, se observó la aparición de un singlete situado a 9.88 ppm que fue asignado al protón del grupo aldehído. Por otro lado, el singlete ensanchado localizado a 6.10 ppm fue atribuido al protón del NH. El sistema AB cuya parte A aparece a 4.72 ppm ($J_{AB} = 12.5$ Hz) y cuya parte B se muestra a 4.68 ppm ($J_{AB} = 12.5$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos.

Además, centradas a 4.34 y 4.26 ppm aparecen las señales correspondientes al sistema *AB* ($J_{AB} = 9.5$ Hz) que se correlacionaron con los protones H-11 y H-11', respectivamente. El singlete ensanchado centrado a 2.50 ppm fue atribuido al protón del hidroxilo (C-6)-OH, mientras que los singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.42 y 1.40 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno. Las demás señales observadas fueron asignadas a la estructura dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano sintetizada. En concreto, se observó un triplete a 5.06 ppm ($J = 1.9$ Hz) asignado al protón H-3, un triplete a 4.31 ppm ($J = 1.9$) atribuido al protón H-1, un triplete a 4.12 ppm ($J = 1.9$) asignado al protón H-6, un triplete a 3.97 ppm ($J = 1.9$ Hz) adjudicado al protón H-5, un singlete a 3.16 ppm atribuido a H-8 y finalmente, dos dobles tripletes a 1.89 y 1.68 ppm ($J = 12.7, 1.9$ Hz) correlacionados con los protones H-10 y H-10', respectivamente.

En el espectro de ¹³C-RMN, se observaron, a los desplazamientos típicos, las señales de los carbonos de la estructura tricíclica metil[3.3.1.1^{3,7}]decano sintetizada, apareciendo C-3 a 92.1 ppm, C-9 a 76.7 ppm, C-5 a 76.4 ppm, C-1 a 73.5 ppm, C-11 a 71.7 ppm, C-6 a 65.4 ppm, C-7 a 56.2 ppm, C-8 a 48.9 ppm y C-10 a 27.7 ppm. Finalmente, centrada a 201.7 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo formilo, mientras que a 111.1, 27.1 y 26.7 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos del grupo isopropilideno.

En el espectro de masas LRMS (*API-ES*⁺) realizado al formildioxadamantano **6**, se observaron los picos m/z 392 ($M+H$)⁺ y 414 ($M+Na$)⁺ concordantes con la estructura propuesta.

En el espectro de IR, se observó la aparición a 3440 cm⁻¹ de una banda intensa y ensanchada que se asignó a las vibraciones de tensión del enlace N-H del grupo amino. Además, se observó una banda aguda e intensa a 1715 cm⁻¹ que fue asignada a las vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo aldehído.

Mediante el análisis tanto de las constantes de acoplamiento como de los experimentos bidimensionales de RMN realizados (HSQC, HMBC, COSY y NOESY), por un lado se confirmó la asignación estructural propuesta y por otro, se determinó la configuración del nuevo estereocentro C-8 creado (Figura 3.46).

H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-1, H-5	1.9
H-1, H-8	1.9
H-3, H-10	1.9
H-3, H-10'	1.9
H-5, H-6	1.9
H-6, H-10'	1.9
H-8, H-10	1.9
H-10, H-10'	12.5

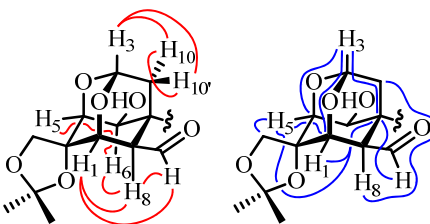


Figura 3.46. Relación de constantes de acoplamiento, NOEs (en color rojo) y correlaciones HMBC (en color azul) más significativas del formildioxadamantano **6**.

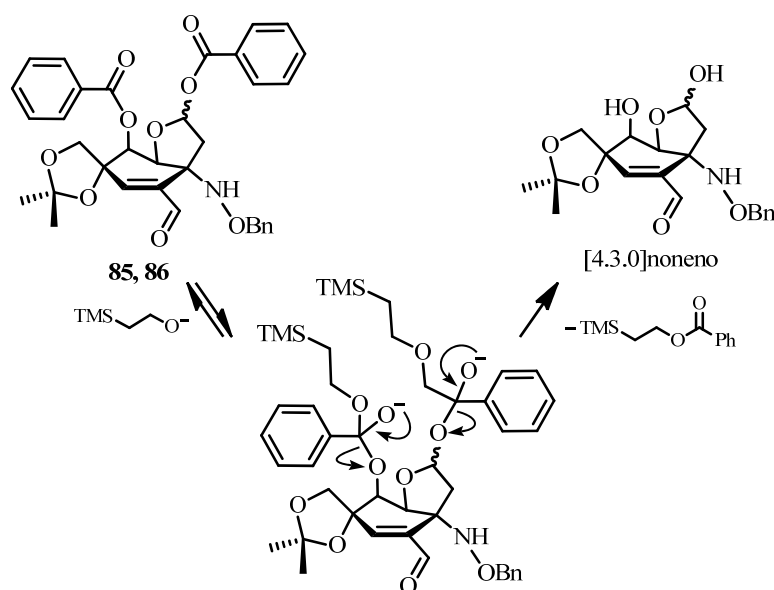
La existencia de las correlaciones HMBC a tres enlaces observadas entre el protón H-3 (5.06 ppm) y los carbonos C-1 (73.5 ppm), C-5 (76.4 ppm) y C-7 (56.2 ppm) indican, inequívocamente que el compuesto **6** presenta una estructura dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. Además, las correlaciones HMBC a tres enlaces (con ángulos diedros de 180°) de H-1 (4.31 ppm) con C-3 (92.1 ppm) y C-7 (56.2 ppm) por un lado, y de H-5 (3.97 ppm) con C-3 y C-7 por otro, confirman la existencia de la estructura dioxadamantánica propuesta.

La existencia de las constantes de acoplamiento a larga distancia entre los protones H-1 y H-5 ($J_w = 1.9$ Hz), entre H-6 y H-10' ($J_w = 1.9$ Hz) y entre H-8 y H-10 ($J_w = 1.9$ Hz),⁷² que implica una disposición coplanar en W entre ellos, confirman la asignación propuesta para el formildioxadamantano **6**.

⁷² En el experimento COSY, se observaron las correspondientes correlaciones asociadas a las constantes de acoplamiento a larga distancia indicadas en el texto.

La conformación del anillo carbonado de ciclohexano del compuesto **6** es una silla 7C_9 , la cual está fijada por el puente existente entre las posiciones C-1, C-5 y C-7 y fue confirmada por los datos espectroscópicos anteriormente citados.

Por otro lado, la existencia de una constante de acoplamiento a larga distancia ($J_w = 1.9$ Hz) entre los protones H-8 (3.16 ppm) y H-10 (1.89 ppm), el NOE observado entre H-8 y H-6 (4.12 ppm), además de su correlación HMBC con el carbono C-10 (27.7 ppm) indican la disposición *axial* de H-8 por la cara β de la molécula, lo cual implica una configuración relativa R^* del nuevo centro estereogénico formado sobre el carbono C-8 del compuesto **6**.



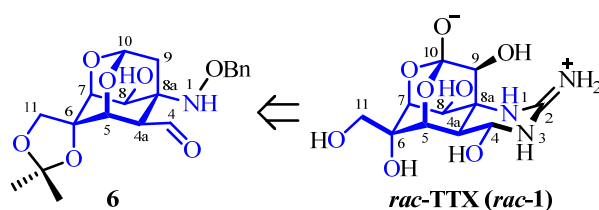
Esquema 3.45. Propuesta mecanística para la desprotección de los grupos benzoato de los 3-*epi*-dibenzoatos **85** y **86**.

Para explicar la formación del formildioxadamantano **6** a partir de los compuestos **85** y **86**, se propone la desprotección previa, en medio básico, de sus grupos benzoato (Esquema 3.45). El proceso se iniciaría con la adición del 2-

(trimetilsilil)etóxido, generado *in situ* en el medio de reacción, sobre los grupos carboxilato de **85** y **86**. La posterior eliminación de benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo, generaría los 3-*epi*-hemiacetales [4.3.0]noneno mostrados en el Esquema 3.45.

Las estructuras 3-*epi*-hemiacetálicas [4.3.0]noneno mostradas en el Esquema 3.45, darían lugar mediante un proceso de isomerización y posterior adición conjugada ($A_{1,4}$) intramolecular, al correspondiente dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, el formildioxadamantano **6**.⁷³

Desde un punto de vista sintético, el formildioxadamantano **6** es un intermedio clave en la síntesis total de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), que posee la funcionalidad adecuada para permitir la introducción del grupo guanidinio (C-2),⁷⁴ el hidroxilo C-9, así como la formación del hemiaminal y el ortoéster propios de la *rac*-TTX (Esquema 3.46).



Esquema 3.46. Relación estructural entre la *rac*-TTX (*rac*-**1**) y el formildioxadamantano **6** (en color azul se muestra el *core* de la TTX).

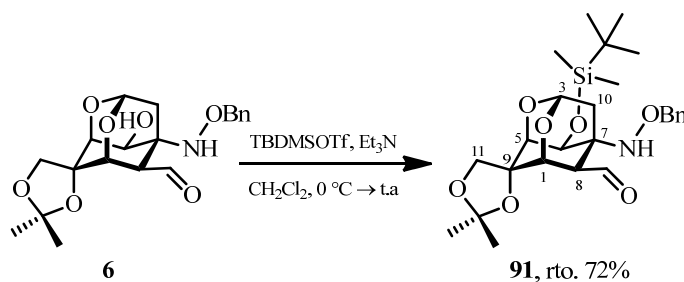
⁷³ Acerca de la propuesta mecanística para la formación de estructuras dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano a partir de los hemiacetales [4.3.0]noneno, ver el Esquema 3.41 del apartado 3.5.1 del presente capítulo.

⁷⁴ Como estrategia general en todas las síntesis de tetrodotoxina, la formación de la guanidina cíclica que participa del hemiaminal sobre el carbono C-4 de la *rac*-TTX, se consigue a partir de una amina sobre C-8a que se hace reaccionar con un agente guanilante para generar una guanidina acíclica, la cual mediante una reacción de ciclación intramolecular sobre el grupo aldehído del carbono C-4, generado *in situ*, da lugar a la estructura deseada.

En definitiva, con la preparación de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.^{3,7}]decano (**6**) se ha conseguido sintetizar el *core* de la *rac*-TTX (**rac-1**), uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral (Esquema I, apartado *Objetivos*).

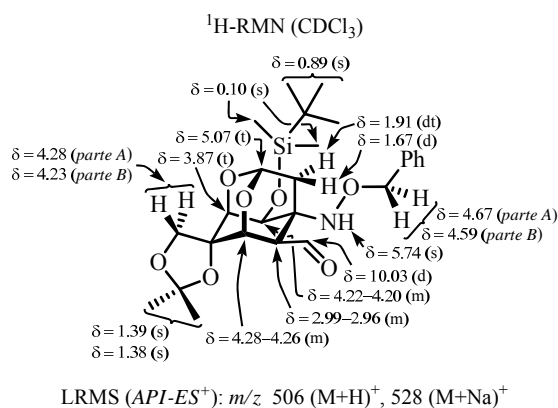
3.5.3. Sililación del grupo hidroxilo del formildioxadamantano **6**. Preparación del sililoxidioxadamantano **91**

La sililación del hidroxilo (C-6)-OH del formildioxadamantano **6** por su tratamiento con TBDMSOTf y Et₃N en CH₂Cl₂, a temperatura ambiente, condujo a la formación del sililoxidioxadamantano **91** con un 72% de rendimiento, tras su posterior aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 3.47).



Esquema 3.47. Condiciones de reacción para la sililación del hidroxilo (C-6)-OH del formildioxadamantano **6**.

La elucidación estructural del sililoxidioxadamantano **91** se realizó en función de sus datos espectroscópicos (Figura 3.47).



91

Figura 3.47. Selección de datos espectroscópicos del sililoxidioxadamantano **91**.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se observó la aparición de las señales propias del grupo *tert*-butildimetilsililo introducido: dos singletes que integran para nueve y seis protones, situados a 0.89 y 0.10 ppm, respectivamente. Por otro lado, el doblete centrado a 10.03 ppm ($J = 1.8$ Hz) se asignó al protón del grupo aldehído. Además, el singlete ubicado a 5.74 ppm fue atribuido al protón del grupo amino. El sistema *AB* cuya parte *A* aparece a 4.67 ppm ($J_{AB} = 11.9$ Hz) y cuya parte *B* se muestra a 4.59 ppm ($J_{AB} = 11.9$ Hz) fue asignado a los protones bencílicos. Además, centradas a 4.28 y 4.23 ppm aparecen las señales correspondientes al sistema *AB* ($J_{AB} = 9.4$ Hz) que fueron correlacionadas con los protones H-11 y H-11', respectivamente. Los singletes que integran para tres protones cada uno, localizados a 1.39 y 1.38 ppm fueron asignados a los metilos del grupo isopropilideno. Las demás señales observadas fueron asignadas a la estructura dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. En concreto, se observó un triplete a 5.07 ppm ($J = 2.1$ Hz) asignado al protón H-3, un multiplete entre 4.28-4.26 ppm atribuido al protón H-1, un multiplete a 4.22-4.20 ppm asignado al protón H-6, un triplete a 3.87 ppm ($J = 2.1$ Hz) adjudicado al protón H-5, un multiplete entre 2.99-2.96 ppm atribuido a H-8 y finalmente, un doble triplete a 1.91 ppm ($J = 12.8, 2.1$ Hz)

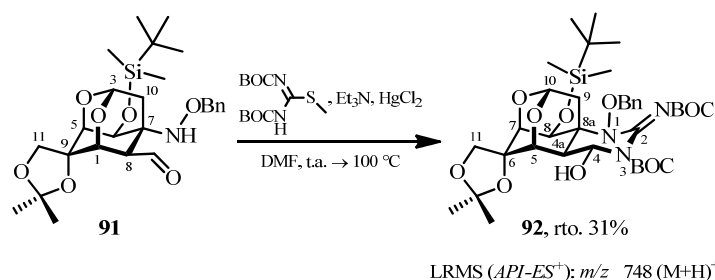
y un doblete ensanchado a 1.67 ppm ($J = 12.8$ Hz) correlacionados con los protones H-10 y H-10', respectivamente.

En el espectro de masas LRMS ($API-ES^+$) realizado, se observaron los picos m/z 506 ($M+H$)⁺ y 528 ($M+Na$)⁺ correspondientes al sililoxidioxadamantano **91**.

Desde un punto de vista sintético, el sililoxidioxadamantano **91** es un intermedio clave en la síntesis total de la *rac*-TTX (**rac-1**), ya que posee una funcionalidad aminoaldehído sobre las futuras posiciones C-1 y C-4 que permite la introducción del grupo guanidinio cíclico que forma parte del hemiaminal sobre el futuro carbono C-4 de la *rac*-TTX.⁷⁵

En resumen, en el presente capítulo se ha desarrollado una aproximación sintética hacia la rac-TTX (rac-1) (Ruta C), consiguiendo la preparación de rac-(1R,3R,5S,6S,7R,8R,9S)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidrox-9,11-O-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (6) de acuerdo al esquema retrosintético propuesto en el apartado Objetivos (Esquema I).

⁷⁵ Con objeto de la formación de la guanidina cíclica que forma parte del hemiaminal sobre el carbono C-4 de la *rac*-TTX, se hizo reaccionar, a 100 °C, el compuesto **91**, 1,3-bis[*tert*-(butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea, Et₃N y HgCl₂ empleando DMF como disolvente. Cuando se analizó el espectro de LRMS ($API-ES^+$) realizado al producto resultado de la reacción, una vez aislado y purificado por cromatografía en columna, se observó el pico m/z 748 ($M+H$)⁺ asignable a *rac*-(4*R*,4*aR*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8*aR*,10*R*)-1-(benciloxi)-8-[[[(*tert*-butildimetil)silil]oxi]-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]azanilideno]-4,6,11-trihidrox-6,11-*O*-isopropiliden-6-metil-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahidro-1*H*-8*a*,10-metano-5,7-(epoximetanooxi)quinazolina (**92**).



Se ha conseguido la preparación de la cianociclohexenona **41** mediante la cianobromación de la ciclohexenona **9** y posterior eliminación de ácido bromhídrico. De esta manera, se ha conseguido la introducción del carbono C-4 y la funcionalización de la futura posición C-5 para la posterior introducción de la función oxigenada característica de la tetrodotoxina.

La reacción de Wittig de la cianociclohexenona **41**, posterior dihidroxilación y protección del diol generado, dio lugar al cianodimetilacetal **69**, el cual incorpora el futuro carbono C-11 de la rac-TTX, además de las funciones oxigenadas sobre las posiciones C-6 y C-11 con la disposición estereoquímica adecuada.

La reducción con DIBAL del cianodimetilacetal **69** condujo al cianoaminoaldehído **74**, el cual mediante una ciclación intramolecular en medio básico permitió la preparación, con excelentes rendimientos, del cianosililacetal **17** que incorpora un sililacetal entre las futuras posiciones C-8 y C-8a de la rac-TTX, que en etapas posteriores permita la formación del ortoéster propio de ésta.

La reducción del grupo ciano del cianosililacetal **17** condujo a la formación del formilsililacetal **79**. Posteriormente, la desprotección del sililéter cíclico de **79** dio lugar a los 3-epi-formilhemiacetales **83** y **84**, que fueron transformados en los 3-epi-dibenzoatos **85** y **86**, los cuales tras su posterior tratamiento básico dieron lugar, con buenos rendimientos al formildioxadamantano **6** mediante un proceso de isomerización y posterior ciclación intramolecular.

En definitiva, con la preparación de rac-(1R,3R,5S,6S,7R,8R,9S)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-O-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**6**), uno de los objetivos prácticos de la presente Memoria (Esquema I, apartado Objetivos), se ha conseguido sintetizar el core de la rac-TTX (**rac-1**), el cual incorpora diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a,

C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos de su esqueleto carbonado y contiene con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. Además, posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-6, C-7, C-8 y el nitrógeno N-1 con la disposición estereoquímica adecuada, además del hidroxilo primario (C-11)-OH. También contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal y la guanidina cíclica, además de la introducción del hidroxilo (C-9)-OH característicos de la rac-TTX.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se ha conseguido preparar, en escala multigramo y con buenos rendimientos, la ciclohexenona **9** a partir del 2-(4-metoxifenil)acetilo (**10**) y el clorhidrato de *O*-bencilhidroxiamina (**18**), productos comerciales y baratos, mediante la secuencia: a) ciclación intramolecular oxidativa que dio lugar a la espiro- β -lactama **12**; b) dihidroxilación completamente diastereoselectiva por la cara α de la molécula, empleando el sistema OsO₄/NMO para dar el diol **13**; c) protección simultánea del diol generado mediante un sililéter cíclico de siete miembros que dio lugar la ciclohexenona **9**.

La ciclohexenona **9** es precursora directa de ocho (C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9 y C-10) de los once carbonos de la *rac*-TTX y de los diez carbonos de la *rac*-11-norTTX. También presenta con la estereoquímica correcta propia de la tetrodotoxina, las funciones oxigenadas sobre las futuras posiciones C-7 y C-8 y el nitrógeno N-1 de la guanidina cíclica. Además, presenta la funcionalidad adecuada para la introducción del futuro carbono C-11 de la *rac*-TTX (**rac-1**) y el hidroxilo sobre el carbono C-6 de la *rac*-11-norTTX (**rac-2a** y **rac-2b**).

2. Partiendo de la ciclohexenona **9**, se han desarrollado tres aproximaciones sintéticas (Ruta A, Ruta B y Ruta C) dirigidas a la síntesis total tanto de la *rac*-TTX como de la *rac*-11-norTTX.

3. Con el desarrollo de la Ruta A, se ha conseguido una aproximación sintética tanto a la *rac*-11-norTTX-(6*S*)-ol como a la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (Subruta A1), así como a la *rac*-TTX (Subruta A2), la cual emplea como estrategia común la introducción del carbono C-4 de manera temprana.

Como intermedio común tanto para la Subruta A1 como para la Subruta A2 se ha preparado, de forma regioselectiva y con buenos rendimientos, la ciano-

β -lactama **7** que incorpora el futuro carbono C-4 con la estereoquímica contraria, mediante una adición conjugada ($A_{1,4}$) de cianuro sobre el sistema enónico de la ciclohexenona **9**.

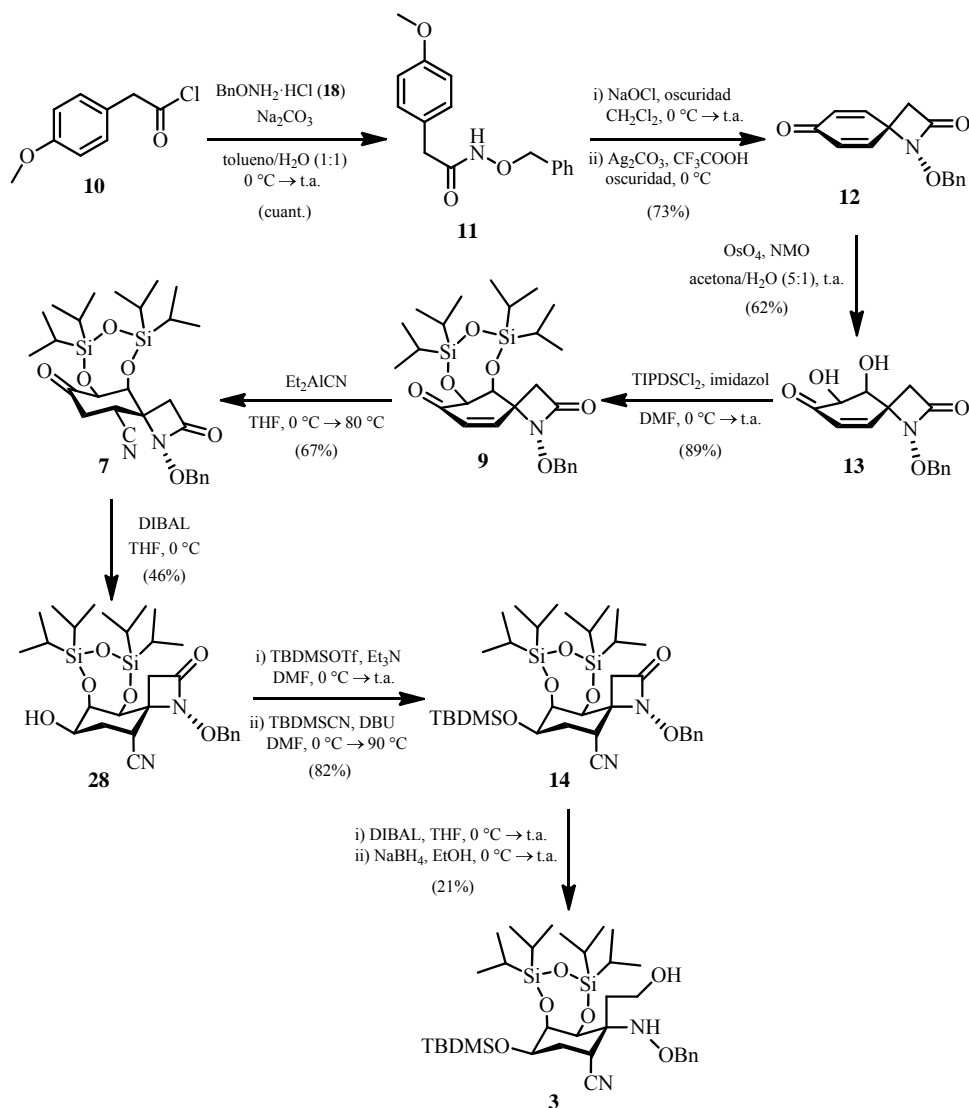
SUBRUTA A1

Se ha descrito el proceso de reducción quimioselectivo del grupo carbonilo de la ciano- β -lactama **7** empleando distintas fuentes de hidruro. Cuando se empleó DIBAL como reductor, se obtuvieron rendimientos moderados pero la reacción transcurrió de manera completamente estereoselectiva por la cara β de la molécula obteniéndose un intermedio para la síntesis de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, la hidroxi-ciano- β -lactama **28**. Sin embargo, cuando se utilizó NaBH_4 como reductor, se obtuvieron excelentes rendimientos en la reacción de reducción pero una baja estereoselectividad, obteniéndose como producto mayoritario la hidroxi-ciano- β -lactama **22** (en una proporción 1.2:1 respecto a su epímero **28**).

Por otro lado, la protección del grupo hidroxilo (C-6)-OH de la hidroxi-ciano- β -lactama **28** dio lugar a la sililéter- β -lactama **14** con buenos rendimientos, la cual por medio de su tratamiento con DIBAL dio lugar a la reducción de su grupo β -lactama, obteniéndose así el cianoaminoalcohol **3**, con un rendimiento global de 2.14% desde los productos de partida **10** y **18**.

El cianoaminoalcohol **3** posee un esqueleto carbonado que coincide en nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos presentes en la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol y contiene, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta sobre las posiciones C-6, C-7, C-8 y C-8a y con la estereoquímica contraria sobre la posición C-4a. Además, está convenientemente funcionalizado para incorporar el grupo guanidinio, el hidroxilo en C-9, el hemiaminal y el ortoéster propios de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**).

El esquema sintético desarrollado para la preparación del cianoaminoalcohol **3**, se resume en el Esquema A:



Esquema A. Esquema sintético del cianoaminoalcohol **3**.

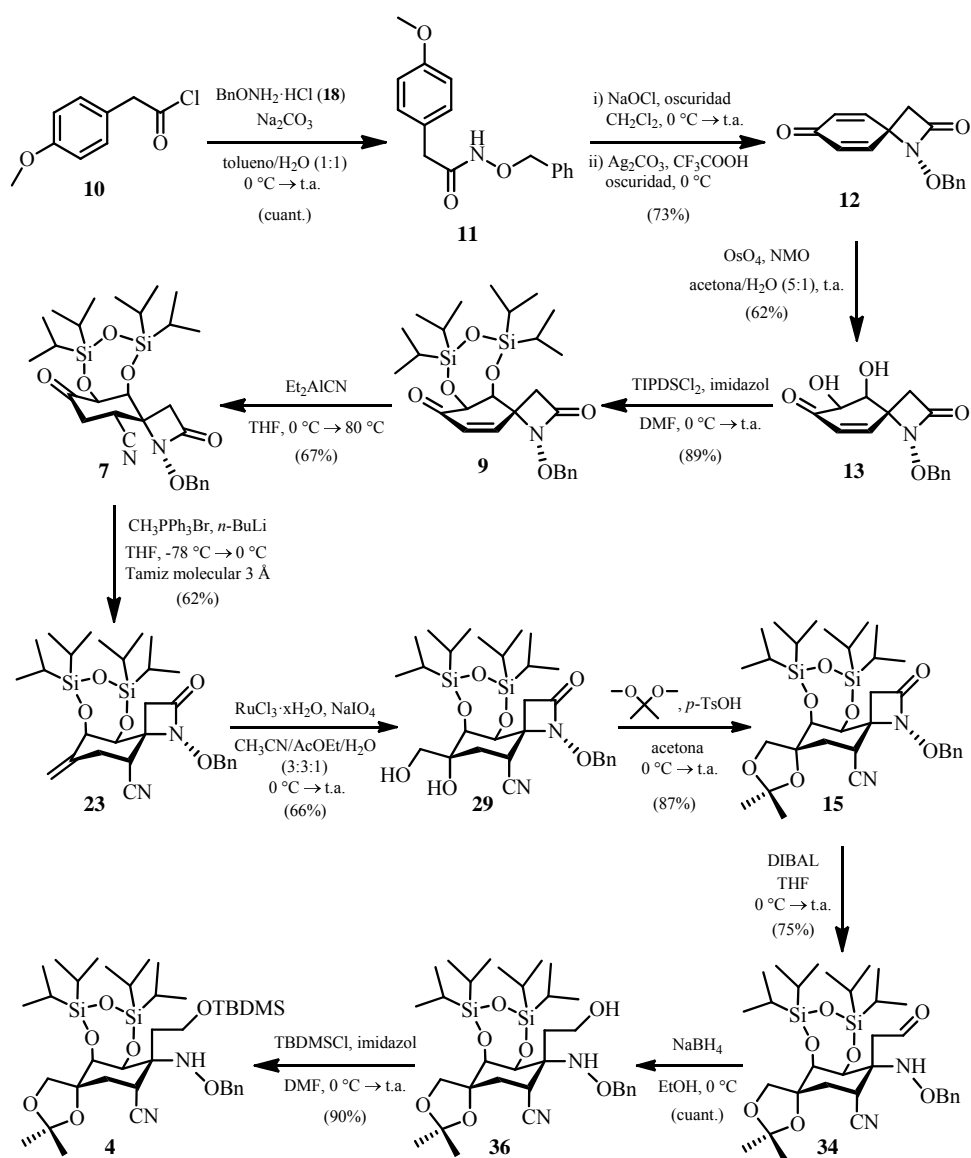
SUBRUTA A2

Se ha conseguido, a partir de la ciano- β -lactama **7** la introducción del carbono C-11 propio de la *rac*-TTX, además de las funciones oxigenadas sobre las posiciones C-6 y C-11 con la estereoquímica adecuada por medio de la secuencia: a) reacción de Wittig; b) dihidroxilación del doble enlace resultante catalizada por RuO₄, completamente diastereoselectiva por la cara β de la molécula; c) protección simultánea del diol generado como su dimetilacetal derivado.

La reducción quimioselectiva de la funcionalidad β -lactama del dimetilacetal **15** hasta el correspondiente aminoalcohol, encadenando dos etapas de reducción consecutivas (empleando DIBAL y NaBH₄ como fuentes de hidruro) dio lugar al aminoalcohol **36**. La protección quimioselectiva del alcohol primario de **36** generó, con buenos rendimientos, el aminosililéter **4** uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral, obteniéndose con un rendimiento global de 6.48% desde los productos de partida **10** y **18**.

El aminosililéter **4** posee un esqueleto carbonado que coincide en diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos presentes en la *rac*-TTX y contiene, con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta sobre las posiciones C-6, C-7, C-8 y C-8a y con la estereoquímica contraria sobre la posición C-4a. Además, está convenientemente funcionalizado para incorporar el grupo guanidinio, el hidroxilo en C-9, el hemiaminal y el ortoéster propios de la *rac*-TTX (***rac*-1**).

El esquema sintético desarrollado para la preparación del aminosililéter **4**, se resume en el Esquema B:

Esquema B. Esquema sintético del aminosililéter **4**.

4. Con el desarrollo de la Ruta B, se ha conseguido una aproximación sintética a la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, que permitirá la preparación del dioxadamantano **5**, uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral.

A partir de la ciclohexenona **9**, se ha conseguido, con buenos rendimientos en una sola etapa sintética, la introducción del carbono C-4 y la funcionalización de C-5 mediante: a) una adición conjugada ($A_{1,4}$) de cianuro al sistema enónico de **9**, b) captura *in situ* del enol generado por su tratamiento con NBS y c) reducción con DIBAL de la función β -lactama, así como del carbonilo de la posición C-6 de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, por la cara β de la molécula, obteniéndose de esta manera el bromoaminoaldehído **44**. Éste incorpora nueve de los diez carbonos de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, una función aldehído que será precursora del ortoéster característico de la tetrodotoxina, un bromo sobre C-5 que permitirá la incorporación del oxígeno sobre dicha posición, así como los oxígenos sobre C-6, C-7 y C-8 con la estereoquímica correcta propios de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**).

El acceso, de forma sencilla y con rendimientos moderados, a las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno (estructuras **V**)¹ está ejemplificado por el hemiacetal **16** el cual se obtuvo por reacción del bromoaminoaldehído **44** y DBU soportada. Dichas estructuras bicíclicas son un intermedio clave de la síntesis ya que son precursoras directas del esqueleto dioxadamantánico característico de la tetrodotoxina.

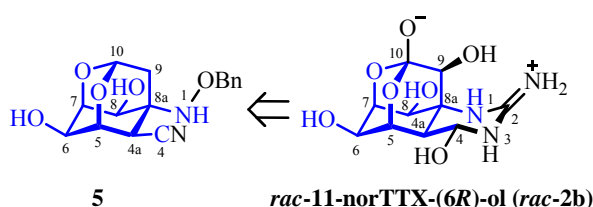
La desprotección del sililéter cíclico del hemiacetal **16** por su tratamiento con $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ dio lugar, con un excelente rendimiento, a una mezcla de los aminohemiacetales **50** y **51** en una proporción 1.4:1, respectivamente, que

¹ Para una revisión de las estructuras sintetizadas en la presente Memoria, ver el apartado *Nomenclatura*.

permitieron la síntesis de las estructuras dioxadamantánicas (estructuras **VII**) por su tratamiento en medio básico.

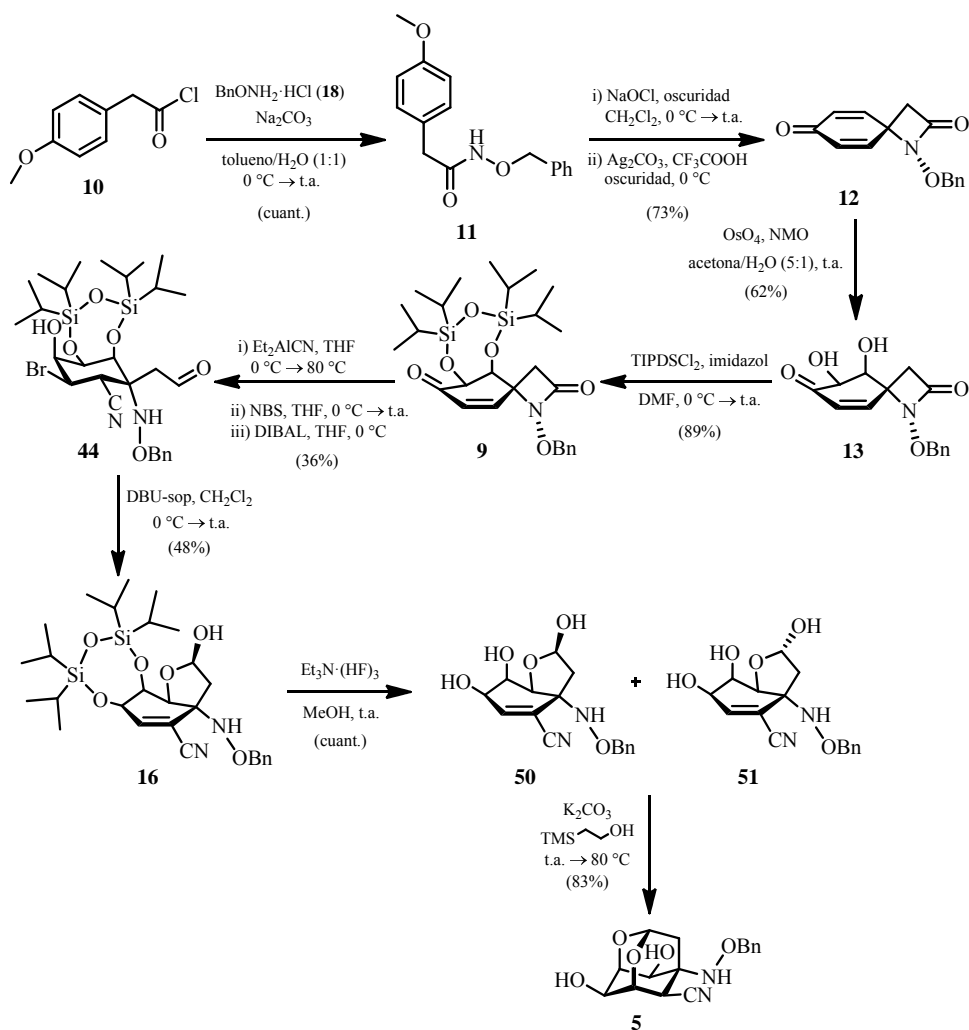
La formación de la estructura dioxadamantánica propia de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol, que dispone el carbono C-4 con la estereoquímica correcta (*anti* al nitrógeno N-1), se ha conseguido por el tratamiento de una mezcla de los aminohemiacetales **50** y **51** y K₂CO₃ empleando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente dando lugar al dioxadamantano **5**, con un rendimiento global de 5.78% desde los productos de partida **10** y **18**.

Con la preparación de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9-dihidroxi-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**5**) en tan sólo ocho etapas, se ha conseguido la síntesis total del *core* de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**), uno de los objetivos prácticos de la presente Tesis Doctoral. El dioxadamantano **5** incorpora nueve (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9 y C-10) de los diez carbonos del esqueleto carbonado de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol y contiene con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. Además, posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 y el nitrógeno N-1 con la disposición estereoquímica correcta. También contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal y la guanidina cíclica y la introducción del hidroxilo (C-9)-OH característicos de la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol.



Esquema C. Relación estructural entre la *rac*-11-norTTX-(6*R*)-ol (***rac*-2b**) y el dioxadamantano **5** (se muestra en color azul se esqueleto común entre ambos).

El esquema sintético desarrollado para la preparación del dioxadamantano **5**, se resume en el Esquema D:



Esquema D. Esquema sintético del dioxadamantano **5**.

5. Con el desarrollo de la Ruta C, se ha conseguido una aproximación sintética a la *rac*-TTX, que permitirá la preparación del formildioxadamantano **6**, uno de los objetivos prácticos de la presente Memoria.

Se ha conseguido, en una sola etapa sintética, la introducción del futuro carbono C-4 de la *rac*-TTX, a partir de la ciclohexenona **9**, conservándose el doble enlace entre las futuras posiciones $\Delta^{4a,5}$, por reacción tipo Michael ($A_{1,4}$) generándose así, con rendimientos moderados la cianociclohexenona **41**.

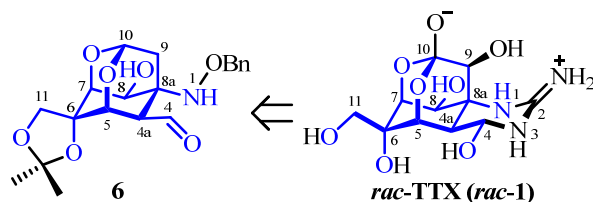
Partiendo de la cianociclohexenona **41**, se ha conseguido la introducción del grupo hidroximetilo, característico de la *rac*-TTX y la función oxigenada de la futura posición C-6 con la estereoquímica adecuada, por reacción de Wittig, seguida de la dihidroxilación completamente loco- y diastereoselectiva del doble enlace exocíclico del dieno **67** y posterior protección del correspondiente diol obteniéndose así, el cianodimetilacetal **69** con buenos rendimientos.

La reducción quimioselectiva de la agrupación β -lactama del cianodimetilacetal **69** dio lugar al cianoaminoaldehído **74**, con excelentes rendimientos. El acceso a las estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno (estructuras **VI**), se obtuvo por reacción del compuesto **74** y DBU soportada que dio lugar al cianosililacetal **17** con excelentes rendimientos. El esqueleto bicíclico [4.3.0]noneno es precursor directo del esqueleto dioxadamantánico propio de la tetrodotoxina.

La transformación del cianuro vinílico de **74** a su correspondiente aldehído por su tratamiento con DIBAL dio lugar al formilsililacetal **79** con rendimientos moderados. Seguidamente, la desprotección del sililéter cíclico de **79** por su tratamiento con $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ dio lugar, con excelentes rendimientos, a los formilhemiacetales **83** y **84** en una proporción 7.5:1, respectivamente, los cuales permitieron la síntesis de las estructuras dioxadamantánicas (estructuras **VIII**) que constituyen el *core* de la *rac*-TTX, por su tratamiento en medio básico.

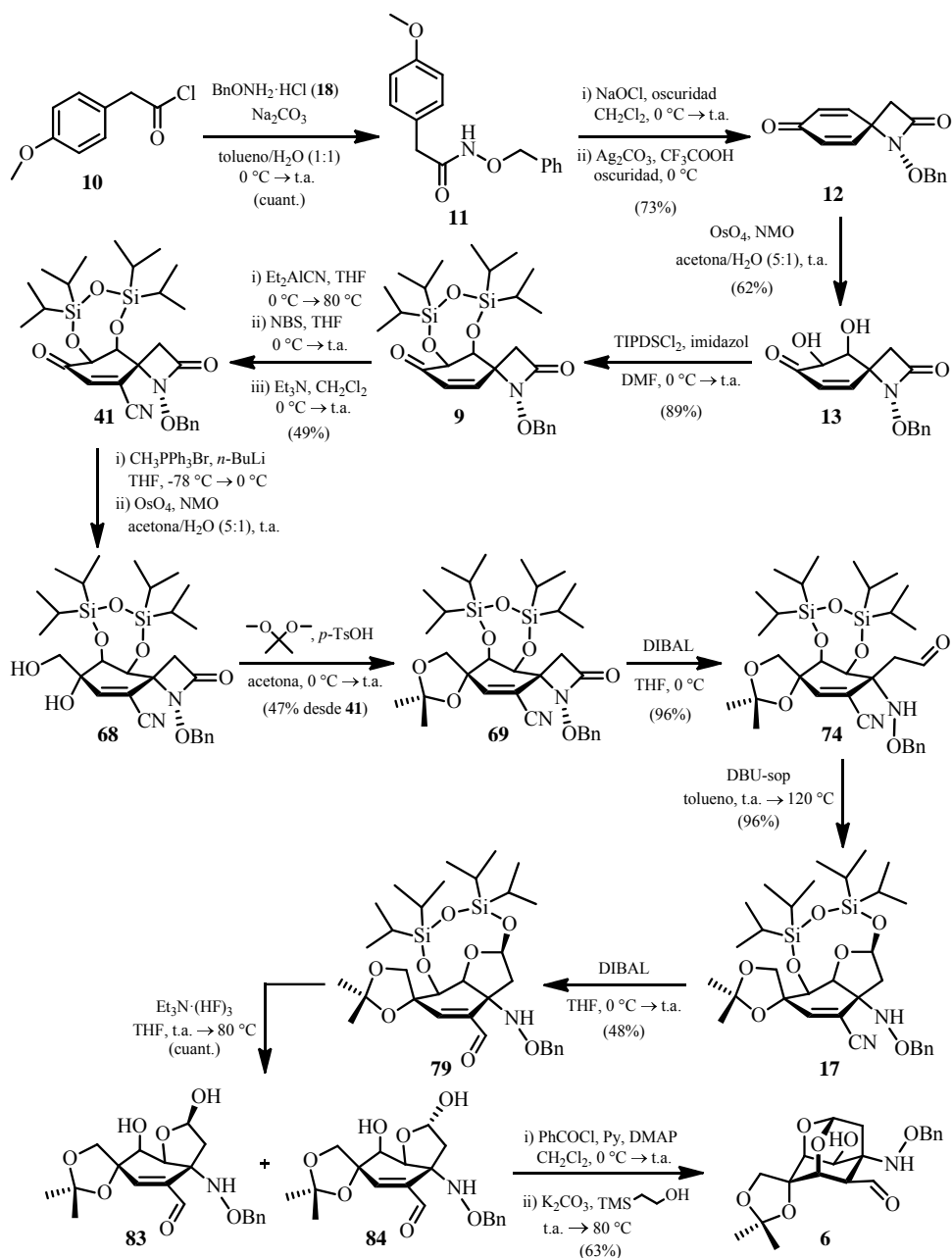
La formación de la estructura dioxadamantánica propia de la *rac*-TTX, que dispone el carbono C-4 con la estereoquímica correcta (*anti* al nitrógeno N-1), se consiguió mediante la benzoilación de los formilhemiacetales **83** y **84** y posterior tratamiento de los correspondientes benzoatos con K₂CO₃ empleando 2-(trimetilsilil)etanol como disolvente, obteniéndose así el formildioxadamantano **6**, con un rendimiento global de 2.58% desde los productos de partida **10** y **18**.

Con la preparación del compuesto *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-O-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo-[3.3.1.1^{3,7}]decano (**6**) en tan sólo catorce etapas, se ha conseguido la síntesis total del *core* de la *rac*-TTX. El formildioxadamantano **6** incorpora diez (C-4, C-4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a, C-9, C-10 y C-11) de los once carbonos del esqueleto carbonado de la *rac*-TTX y contiene con la disposición estereoquímica adecuada, la funcionalidad propia de ésta. Además, posee los oxígenos de las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 y el nitrógeno N-1 con la disposición estereoquímica correcta, además del oxígeno sobre C-11. También contiene la funcionalidad adecuada para la formación del ortoéster, el hemiaminal y la guanidina cíclica y la introducción del hidroxilo (C-9)-OH característicos de la *rac*-TTX (*rac*-**1**).



Esquema E. Relación estructural entre la *rac*-TTX (*rac*-**1**) y el formildioxadamantano **6** (se muestra en color azul se esqueleto común entre ambos).

El esquema sintético desarrollado para la preparación del formildioxadamantano **6**, se resume en el Esquema F:



Esquema F. Esquema sintético del formaldioxadamantano 6.

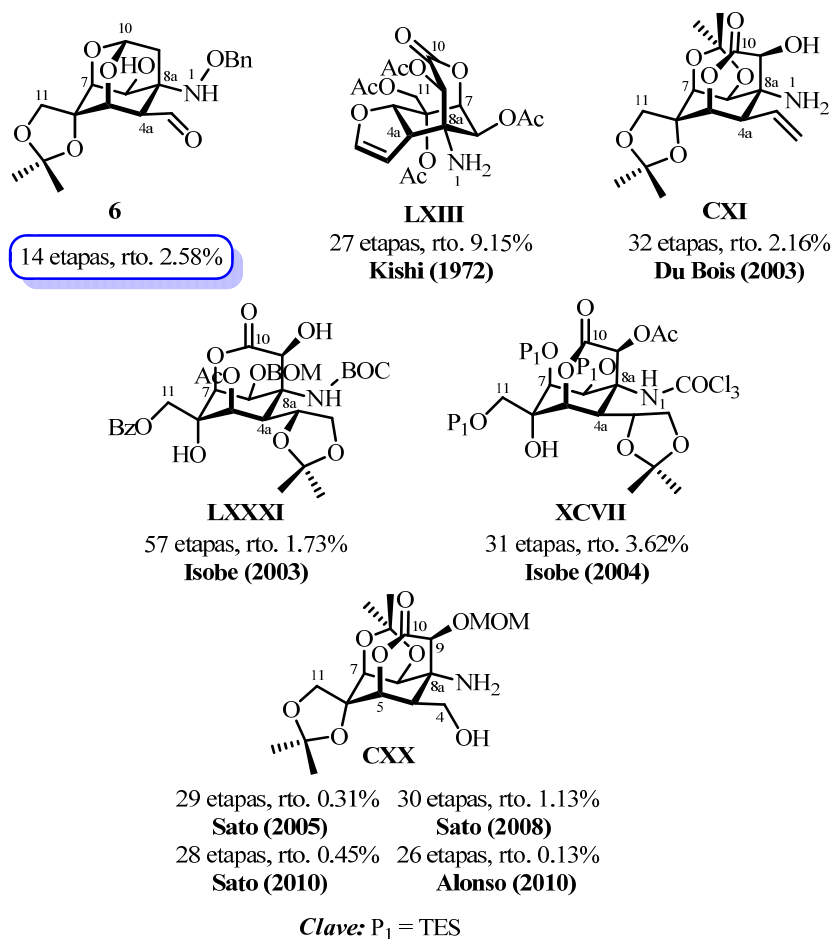
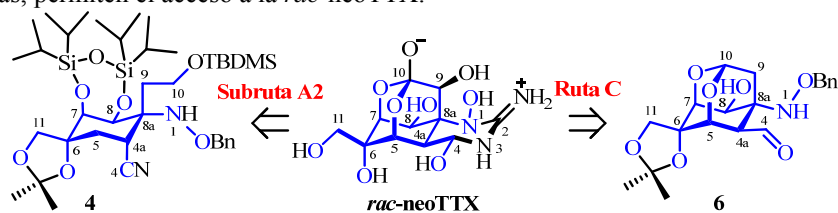


Figura A. Comparación del formaldioxadamantano **6** con intermedios de similar complejidad de las síntesis totales de TTX descritas en la literatura.

La síntesis total del *core* de la *rac*-TTX (*rac*-**1**), con la funcionalidad y estereoquímica correcta en todos los carbonos, propuesta en nuestro grupo de investigación rebaja en más de la mitad las etapas necesarias para construir intermedios de similar complejidad de las síntesis existentes en la bibliografía

manteniéndose en el mismo orden de magnitud los rendimientos encontrados, si bien estos, aún no han sido optimizados (Figura A).²

² Con la Subruta A2 y la Ruta C, se han desarrollado dos secuencias sintéticas que además, permiten el acceso a la *rac*-neoTTX.



PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Disolventes y Reactivos

Los reactivos y disolventes utilizados provienen de las casas comerciales *Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma*, *Acros*, *Lancaster*, *SDS* o *Scharlau*, y cuando fue necesario fueron purificados por procedimientos habituales.¹

Los siguientes disolventes fueron destilados y secados bajo atmósfera de argón como se indica a continuación: CH₂Cl₂, tolueno, DMSO y CH₃CN sobre CaH₂ y THF sobre Na/benzofenona. En el caso de benceno y DMF se utilizaron los comercializados secos por las casas comerciales *Aldrich* y *Fluka*, respectivamente.

La Et₃N, ⁱPr₂EtN y piridina se destilaron sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón. El *m*-CPBA, comercializado al 77% max. en peso por *Aldrich*, se utilizó considerando que su pureza era del 77%. El Pd/C comercializado al 10% en peso por *Aldrich* soportado sobre carbono activo. La DBU soportada comercializada por *Aldrich* (100-200 *mesh*) con carga 1.15 N/g entrecruzada con 1% de DVB. El *p*-TsOH soportado comercializado por *Aldrich* (30-60 *mesh*) no indicaba la carga ni el tipo de entrecruzamiento en el que se encontraba. El CDCl₃ empleado en RMN fue filtrado a través de Al₂O₃ básica 150 *Merck* (tipo T, 0.063-0.200 mm) cuando la muestra a analizar era presumiblemente sensible a un ligero medio ácido. La celita utilizada fue CLARCEL FLO M de la casa comercial SDS.

B. Procedimientos Generales

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón, excepto las indicadas en cada caso.

¹ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Elsevier Inc., 2009.

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash),² utilizando como fase estacionaria gel de sílice *Merck* (0.040-0.063 mm) (230-400 *mesh* ASTM) y como fase móvil disolventes previamente destilados. El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones de la mezcla de disolventes utilizadas son siempre volumen/volumen.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (TLC) empleando cromatofolios de gel de sílice *60F₂₅₄ Merck*, con soporte de aluminio, en capas de 0.2 mm de espesor. El revelado de las placas se realizó con: vapores de yodo, vapores de amoníaco, disolución de 2,4-dinitrofenilhidracina al 2% en EtOH (con un 0.04% en volumen de H₂SO₄ 98%), disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH y visor de luz UV (254 y 366 nm).

El tamiz molecular de 3 Å de diámetro de poro en perlas (*Aldrich*) se activó previamente a su utilización, calentándolo a 150 °C durante 24 h, para después dejarlo enfriar pasando una corriente de argón.

C. Técnicas y Aparatos

• *Resonancia Magnética Nuclear*

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ¹H y carbono ¹³C (completamente desacoplados) se realizaron a temperatura ambiente en el disolvente indicado en cada caso (CDCl₃, C₆D₆, CD₃OD y CO(CD₃)₂), empleando los siguientes aparatos: *Varian Gemini-200* (200 Mhz), *Varian INOVA-300* (¹H a 300 MHz y ¹³C a 75 MHz), *Bruker Avance-300* (¹H a 300 MHz y ¹³C a 75 MHz), *Varian INOVA-400* (¹H a 400 MHz y ¹³C a 100 MHz), *Varian MERCURY 400* (¹H a 400 MHz y ¹³C a 100 MHz) y *Varian INOVA-500* (¹H a 500 MHz y ¹³C a 125 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

millón (δ , ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente: CDCl_3 , 7.26 ppm (^1H -RMN) y 77.0 ppm (^{13}C -RMN); C_6D_6 , 7.15 ppm (^1H -RMN) y 128.0 ppm (^{13}C -RMN); CD_3OD , 3.31 ppm (^1H -RMN) y 49.0 ppm (^{13}C -RMN); $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$, 2.05 ppm (^1H -RMN) y 206.7 / 29.9 ppm (^{13}C -RMN).

Para el editado de los todos los espectros de RMN, tanto monodimensionales como bidimensionales, contenidos en la presente Tesis Doctoral, se empleó el programa informático MestRe-C 4.9.9.6.

Los espectros de protón se describen indicando el número de protones y la multiplicidad aparente de cada señal. Las constantes de acoplamiento (J) son las aparentes y se expresan en Hz. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), s_{ancho} (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete) m (multiplete). Para las señales con apariencia de doble doblete (dd), doblete de tripletes (dt), doblete de multipletes (dm), doble doblete de dobletes (ddd), doble doblete de multipletes (ddm), doble doblete de doblete de dobletes (dddd), triplete de tripletes (tt) y triplete de multipletes (tm) sólo se apuntan las constantes de acoplamiento medibles. Los desplazamientos químicos indicados para los sistemas AB (*sist. AB*) se calcularon promediando los desplazamientos de cada una de las partes del sistema, es decir, en la mitad de la *parte A* y en la mitad de la *parte B*, asignando la letra A al núcleo que resuena a campo más bajo. Para los multipletes se dará el desplazamiento químico de la señal como un intervalo. Para los singletes anchos se dará el desplazamiento químico del centro de la señal. Siempre que no se indique lo contrario, los protones diastereotópicos de los centros proquirales se nombrarán como H y H', designando con H' al núcleo más apantallado.

En los espectros de carbono, con objeto de facilitar el seguimiento de la *Discusión de Resultados* de la parte teórica, se muestra únicamente la asignación de las señales más significativas, es decir, aquellas que corresponderán al

esqueleto carbonado de las moléculas finales. Cuando el desplazamiento químico de las señales de dos o más carbonos coincida se indicará entre paréntesis a qué carbonos corresponde la señal.

En cada caso se indicarán los experimentos de RMN bidimensionales que apoyan las asignaciones realizadas. Los siguientes acrónimos serán empleados para nombrar experimentos de RMN con secuencia de pulsos menos usuales: HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), COSY (Correlated Spectroscopy), NOE (Nuclear Overhauser Effect) y NOESY (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy).

- ***Puntos de Fusión***

Los puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert* y han sido medidos una o dos veces.

- ***Espectroscopia de Infrarrojo***

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron con los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos 681 y *FT-IR Spectrum One*, y las frecuencias (ν) de los máximos de absorción se expresan en cm^{-1} . Las muestras se analizaron como película entre cristales de NaCl (film) o en pastilla de KBr (KBr).

- ***Espectroscopia Ultravioleta-Visible***

Los espectros de ultravioleta-visible (UV) se registraron con los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos 402 o *Lambda 2*, en el disolvente que se indica en cada caso. Las longitudes de onda de los máximos de absorción (λ_{max}) se expresan en nm y los valores entre paréntesis corresponden a los coeficientes de extinción molar (ϵ).

- ***Espectrometría de Masas***

Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se registraron en: a) un espectrómetro *Hewlett Packard 5973 MSD* por inyección directa de la muestra, usando la técnica de ionización por impacto electrónico (*EI*) con una energía de ionización de 70 eV; o b) un espectrómetro *Hewlett Packard LCMS 1100 MSD* (analizador cuadrupolar acoplado a un HPLC) usando la técnica de ionización a presión atmosférica (*API-ES*) en su modo positivo, aplicando un voltaje capilar de 4000 V, una temperatura de secado de 330 °C y usando como portador una mezcla [1:1] H₂O/MeOH con 1% AcOH (excepto en los casos indicados). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (*m/z*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%). Se especifica el pico molecular como M⁺.

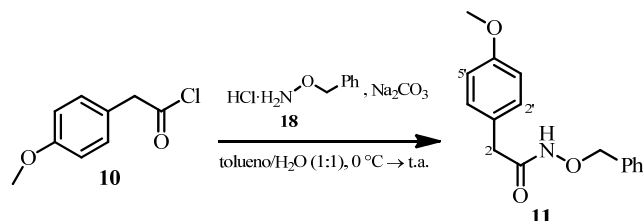
Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro *Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF LC/MS* (equipo híbrido-tiempo de vuelo, con unas especificaciones de resolución de 1-2 ppm), por inyección directa de la muestra, y usando como portador una disolución de la muestra en MeOH con una concentración aproximada de 0.1 mg/mL. Los datos calculados y encontrados están expresados en unidades de masa (*m/z*).

- ***Análisis Elemental***

Los análisis elementales (A.E.) se efectuaron en el Departamento de Análisis Instrumental del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con los analizadores *Perkin-Elmer 240C* y *Heraeus CHN-O-Rapid*. Los datos calculados y observados se expresan en tantos por ciento.

PREPARACIÓN DEL SUSTRATO DE PARTIDA. SÍNTESIS DE LA CICLOHEXANONA-ESPIRO- β -LACTAMA 9

A. Preparación de *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**11**)



A una suspensión de clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (**18**), (9.700 g, 59.580 mmol) y carbonato sódico (60.870 g, 108.330 mmol) en una mezcla de tolueno/agua (1:1)³ (90 mL) se adicionó a 0 °C cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (**10**) (8.30 mL, 54.160 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, se añadió AcOEt (80 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con una disolución acuosa de NaCl sat. (2 × 80 mL) y con una disolución acuosa de HCl 10% (2 × 80 mL) y H₂O (2 × 80 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**11**)⁴ (14.550 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.

P.f.: 98-99 °C.

R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.29 (TLC, hexano/tolueno/acetona, 1:2:1).

³ En ocasiones, se utilizó una mezcla benceno/H₂O (1:1), como disolvente no observando variaciones en el rendimiento de la reacción.

⁴ La *N*-alcoxiámida **11** fue usada directamente en la siguiente reacción sin purificar.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3):⁵ δ 9.45* (1H, s_{ancho} , NH), 7.29 (5H, s_{ancho} , Ph), 7.09 (2H, *parte AA' sist. AA'BB'*, $J = 8.3$ Hz, H-2' y H-6'), 6.78 (2H, *parte BB' sist. AA'BB'*, $J = 8.3$ Hz, H-3' y H-5'), 4.81 (2H, s, OCH_2Ph), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.29 (2H, s, COCH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 168.9 (C-1), 158.5 (C-4'), 135.0, 130.0 (C-2' y C-6'), 129.0, 128.4, 128.3, 126.0 (C-1'), 113.9 (C-3' y C-5'), 77.8, 55.0, 39.3 (C-2).

LRMS (EI): m/z 271 (M^+ , 14), 239 (2), 211 (6), 193 (1), 180 (2), 165 (3), 148 (5), 121 (71), 106 (6), 91 (100), 77 (29).

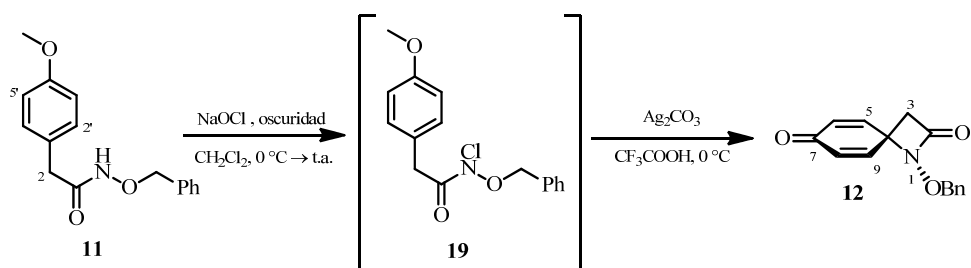
IR (KBr): ν 3436, 3159, 2965, 2833, 1644, 1611, 1512, 1457, 1377, 1301, 1252, 1177, 1152, 1107, 1059, 1032, 971, 814, 789, 726, 696 cm^{-1} .

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 276 nm ($1558 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

A.E. ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$): Hallado: C, 70.85; H, 6.16; N, 5.14.

Calculado: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16

B. Preparación de *rac*-(1*R*_N)-1-(benciloxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**12**)



A una disolución de *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**11**) (5.000 g, 18.429 mmol), en CH_2Cl_2 (60 mL) se adicionó lentamente, a 0°C , en ausencia

⁵ Cuando el espectro de ^1H -RMN se registra en un espectrómetro a 200 MHz, la señal indicada con el asterisco *, asignada al protón del NH, aparece como un s_{ancho} a δ 7.71 ppm.

de luz una disolución de hipoclorito sódico^{6,7} (58 mL, 38.701 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en oscuridad, protegiendo el matraz de reacción con una camisa de papel de aluminio,⁸ hasta que se observó por TLC la desaparición del producto de partida y la formación de la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19** ($R_f = 0.83$, hexano/AcOEt, 1:2), generalmente en 2 horas.⁹ A continuación, se adicionó a 0 °C y en ausencia de luz, una disolución de carbonato de plata (10.163 g, 36.858 mmol) en ácido trifluoracético (75 mL) y se agitó vigorosamente durante 2 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida¹⁰ calentando a 35 °C y el residuo obtenido se basificó añadiendo una disolución acuosa de Na₂CO₃ 10% (75 mL) (si fuese necesario se puede añadir Na₂CO₃ sólido). Se añadió CH₂Cl₂ (50 mL) y la mezcla se filtró en placa filtrante nº 3 a través de *celita* con CH₂Cl₂. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 75 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaCl sat. (2 × 150 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó realizando dos cromatografías en columna, primero (hexano/AcOEt, 2:1) y después (hexano/tolueno/acetona, 1:7:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N)-1-(benciloxi)-1-

⁶ Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 407-412.

⁷ Se utilizó lejía comercial Mavy® como una disolución que contiene una concentración menor al 5% p/v de hipoclorito sódico. Los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza la lejía de una botella recién abierta.

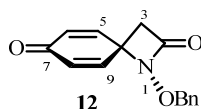
⁸ La lenta fotodescomposición del hipoclorito sódico nos permite trabajar en condiciones de semioscuridad, utilizando siempre una camisa de papel de aluminio que proteja el matraz de reacción de la luz ambiental.

⁹ Aunque no es necesario para llevar a cabo la siguiente reacción, la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19** se puede aislar como un sólido amarillo después de separar las fases en ausencia de luz, desechar la fase acuosa y concentrar la fase orgánica a presión reducida. Cuando se aisló la *N*-cloro-*N*-benciloxiamida **19**, el rendimiento obtenido en la reacción de formación de la espiro-β-lactama **12** fue menor (2.71 g, 58%) y se recuperó una mayor cantidad de la *N*-alcoxiamida **11** (0.31 g, 6%).

¹⁰ En ocasiones, para mayor simplicidad del procesado de la reacción, el crudo de reacción se basificó con una disolución de Na₂CO₃ 15% (150 mL) y después añadiendo Na₂CO₃ sólido.

azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**12**) (3.43 g, rto. 75%) como un sólido blanco y *N*-benciloxi-2-(4-metoxifenil)acetamida (**11**)¹¹, producto de partida sin reaccionar, (112 mg) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*_N)-1-(Benciloxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**12**)**



P.f.: 115-116 °C.

R_f = 0.40¹² (TLC, hexano/AcOEt, 1:1); 0.38 (TLC, hexano/tolueno/acetona, 1:2:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (5H, m, Ph), 6.55 (2H, *parte AA' sist. AA'BB'*, *J* = 10.2 Hz, H-5 y H-9), 6.17 (2H, *parte BB' sist. AA'BB'*, *J* = 10.2 Hz, H-6 y H-8), 4.88 (2H, s, OCH₂Ph), 2.89 (2H, s, H-3).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 183.8 (C-7), 162.9 (C-2), 145.0 (C-5 y C-9), 134.2, 130.9 (C-6 y C-8), 128.7, 128.6, 128.1, 78.7, 60.0 (C-4), 42.9 (C-3).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 256 (M+H)⁺, 278 (M+Na)⁺.

LRMS (*EI*): *m/z* 255 (M⁺, 1), 197 (41), 121 (6), 106 (16), 91 (100), 78 (25).

IR (KBr): ν 3459, 3043, 2963, 1764, 1672, 1630, 1455, 1410, 1375, 1322, 1259, 1206, 1138, 1109, 1056, 961, 886, 841, 768, 737, 696 cm⁻¹.

UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 242 nm (9511 l mol⁻¹ cm⁻¹).

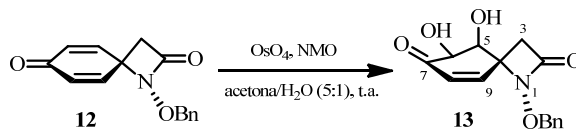
A.E. (C₁₅H₁₃NO₃): Hallado: C, 70.59; H, 4.98; N, 5.55.

Calculado: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49.

¹¹ Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de la *N*-alcoxiámida **11**, véanse las páginas 475-476.

¹² Para distinguir los compuestos **11** y **12**, que presentan el mismo *R_f* en hexano/AcOEt, 1:1, la TLC se reveló con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en EtOH. La *N*-alcoxiámida **11** reveló naranja-amarillento mientras que la espiro-β-lactama **12** lo hizo marrón.

C. Preparación de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**13**)¹³



A una disolución de *rac*-(1*R_N*)-1-(benciloxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dieno-2,7-diona (**12**) (2.603 g, 10.180 mmol) en acetona (45 mL) y H₂O (9 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, NMO (2.706 g, 22.396 mmol) y tetróxido de osmio (2.5% en *t*BuOH, 7.66 mL, 0.611 mmol).¹⁴ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.¹⁵ Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (1.9 mL) y se agitó 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (7 × 20 mL)¹⁶ y con AcOEt (3 × 20 mL).¹⁷ La fase etérea se secó con la mínima cantidad de MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:2)¹⁸ obteniéndose *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**13**) (1.870 g, rto. 62%) como un sólido blanco.

¹³ En este caso, no fue necesario el empleo de atmósfera de argón en el transcurso de la reacción.

¹⁴ Para la dihidroxilación de dienos con el sistema OsO₄/NMO, ver: Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 260-262.

¹⁵ La reacción se da por terminada en 3 horas, a pesar de que pueda quedar algo de sustrato de partida sin reaccionar (usualmente se recuperan pequeñas cantidades de la espiro-β-lactama **12**, rto. ~ 2%), ya que a tiempos más cortos (1 hora) el grado de conversión es menor (recuperando mayor cantidad de la espiro-β-lactama **12**), y cuando se prolonga el tiempo de reacción (14 horas) se observa la desaparición del diol **13** generado.

¹⁶ La mezcla de reacción se extrae con Et₂O hasta que no se observa por TLC el diol **13**.

¹⁷ El extracto de AcOEt se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo marrón (TLC, *R_f* = 0.26, AcOEt), no identificado.

¹⁸ Finalmente, se completa la elución del diol **13** pasando AcOEt por la columna cromatográfica.

P.f.: 155-157 °C.

R_f = 0.52 (TLC, AcOEt).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.20 (5H, m, Ph), 6.21 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, H-9), 5.92 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-8), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.91 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.43 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-6), 4.18 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-5), 3.62 (1H, S_{ancho}, OH), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.6 Hz, H-3), 2.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.6, H-3'), 2.70 (1H, S_{ancho}, OH).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (5H, m, Ph), 6.50 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, H-9), 5.87 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-8), 5.02 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.92 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.37 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, H-5), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.4 Hz, H-3), 2.75 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.4, H-3').

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 198.8 (C-7), 166.9 (C-2), 146.6 (C-9), 136.6, 131.1 (C-8), 131.0, 130.4, 129.9, 129.6, 80.7, 76.0 (C-6), 74.0 (C-5), 67.2 (C-4), 43.2 (C-3).

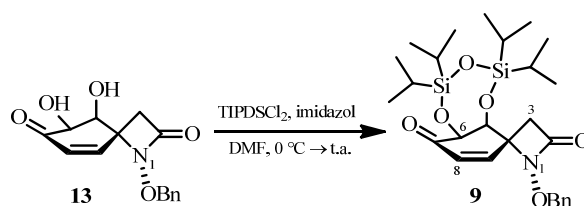
LRMS (API-ES⁺): *m/z* 272 (M-17)⁺, 290 (M+H)⁺, 312 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3429, 2989, 2950, 1772, 1692, 1631, 1450, 1382, 1211, 1119, 1053, 767, 698 cm⁻¹.

A.E. (C₁₅H₁₅NO₅): Hallado: C, 62.31; H, 5.33; N, 4.98.

Calculado: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84.

D. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9)

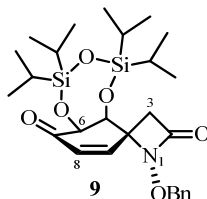


A una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**13**) (200 mg, 0.691 mmol) e imidazol (207 mg, 3.040 mmol) en DMF (2.7 mL) se adicionó, a 0 °C, TIPDSCl₂ (251 µL, 0.760 mmol).¹⁹ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado este tiempo, se añadió H₂O (3 mL) y AcOEt (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 2 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de CuSO₄ sat. (2 × 3 mL) y a continuación, con una disolución de NaCl sat. (2 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1)²⁰ obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (327 mg, rto. 89%) como un sólido blanco.

¹⁹ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 356-360. (b) Para la primera utilización de TIPDSCl₂ como grupo protector de dioles, ver: Markiewicz, W. T. *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 24-25. (c) Como ejemplo de protección de dioles cíclicos, ver: Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1651-1656.

²⁰ En algunas ocasiones, cuando el agente sililante no procedía de un lote comercial reciente, se realizó una segunda columna cromatográfica (CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1) para separar la ciclohexenona **9** (*R_f* = 80) del silanol **93** (*R_f* = 0.28) que procede de la hidrólisis del TIPDSCl₂.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(Benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9)**



P.f.: 57-59 °C.

R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1); 0.80 (TLC, CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (5H, m, Ph), 6.23 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, H-9), 5.82 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, H-8), 4.98 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.94 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.65 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-6), 4.44 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-5), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3), 2.57 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3'), 1.11-0.94 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 193.8 (C-7), 164.6 (C-2), 146.6 (C-9), 135.1, 129.2 (C-8), 129.1, 128.6, 128.5, 78.9, 75.6 (C-6), 72.5 (C-5), 65.2 (C-4), 41.4 (C-3), 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 14.0, 13.4, 12.9, 12.7.

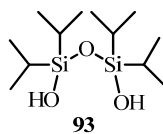
IR (film): ν 2945, 2891, 2867, 1781, 1694, 1464, 1386, 1250, 1172, 1144, 1102, 1060, 998, 940, 885, 816, 750, 697 cm⁻¹.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 532 (M+H)⁺, 554 (M+Na)⁺, 1085 (2M+Na)⁺.

A.E. (C₂₇H₄₁NO₆Si₂): Hallado: C, 61.02; H, 7.80; N, 2.71.

Calculado: C, 60.98; H, 7.77; N, 2.63.

1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxano-1,3-diol (93)



$R_f = 0.38$ (hexano/AcOEt, 3:1); 0.28 (CH₂Cl₂/Et₂O, 5:1).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (2H, s_{ancho}, 2 \times OH), 1.08-0.94 (28H, m, TIPDS).

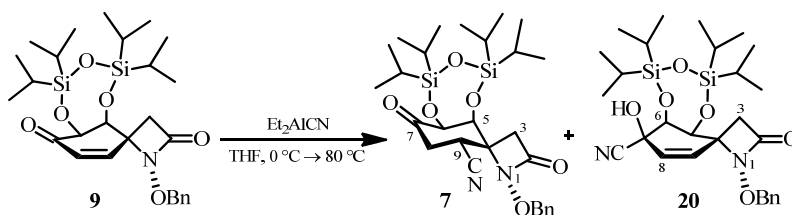
LRMS (API-ES⁺): m/z 279 (M+H)⁺, 301 (M+Na)⁺.

LRMS (EI): m/z 278 (M⁺, 3), 262 (1), 235 (19), 207 (6), 149 (3), 137 (4), 84 (80), 49 (100).

1. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS CICLOHEXÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA A

1.1. Preparación de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5] nonano-2,7-diona (7)

Método A



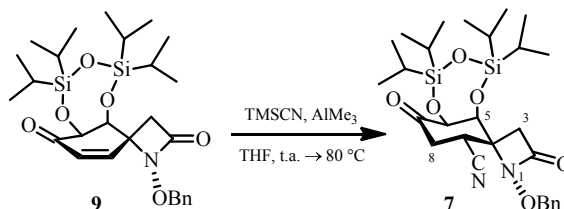
A una disolución de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (405 mg, 0.762 mmol) en THF (3 mL) se adicionó a 0 °C cianuro de dietilaluminio (1.0 M en tolueno, 0.9 mL, 0.914 mmol).²¹ La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se trituroó con MeOH hasta obtener una suspensión homogénea, que se filtró en placa filtrante nº 3 con MeOH. El precipitado se trituroó sucesivamente dos veces más con MeOH y una última con 1,4-dioxano,²² filtrando de nuevo las suspensiones resultantes. Finalmente, se eliminó el disolvente a presión reducida de la combinación de las fases orgánicas obtenidas. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-

²¹ Como ejemplo de adición de Et₂AlCN a cetonas cíclicas α,β-insaturadas, ver: Asaoka, M.; Sonoda, S.; Fujii, N.; Takei, H. *Tetrahedron* **1990**, *45*, 1541-1552.

²² La ciano-β-lactama **7** es sólo parcialmente soluble en MeOH, algo más soluble en AcOEt y bastante más soluble en 1,4-dioxano.

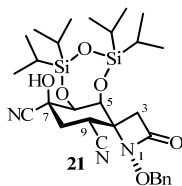
O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**) (284 mg, rto. 67%)²³ y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**) (66 mg, rto. 15%), ambos como sólidos blancos.²⁴

Método B



²³ De todos los procedimientos ensayados para aislar la ciano-β-lactama **7**, éste es el que mejores resultados ofrece. De los 284 mg obtenidos de la ciano-β-lactama **7** (rto. 67%), 194 mg proceden de las fases de MeOH (rto. 45%) y los 90 mg restantes derivan de la fase de 1,4-dioxano (rto. 21%).

²⁴ En algunas ocasiones, cuando se aumentó la escala de la reacción, se obtuvo *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-7,9-diciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**21**), con rendimientos que variaron entre el 7 y el 15%, y la ciclohexenona **9** con rendimientos que variaron entre 6 y el 12%.



P.f.: 191-193 °C.

R_f = 0.15 (hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.35 (5H, m, Ph), 5.17 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.4 Hz, OCH₂Ph), 4.40 (1H, *Sancho*, H-5 o H-6), 4.31 (1H, *Sancho*, H-6 o H-5), 3.49 (1H, *Sancho*, H-9), 2.92 (3H, *Sancho*, H-3 y H-8 y OH), 2.52 (1H, dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, H-8'), 2.14 (1H, *Sancho*, H-3'), 1.16-0.94 (28H, m, TIPDS).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 559 (M-26)⁺, 586 (M+H)⁺, 608 (M+Na)⁺, 1193 (2M+Na)⁺.

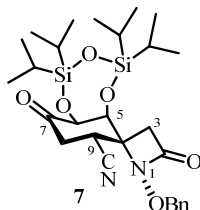
IR (KBr): ν 3339, 2949, 2895, 2869, 2247, 1752, 1632, 1499, 1465, 1412, 1387, 1252, 1216, 1151, 1106, 1089, 988, 947, 927, 886, 855, 831, 786, 735, 698 cm⁻¹.

A.E. (C₂₉H₄₃N₃O₆Si₂): Hallado: C, 59.31; H, 7.37; N, 7.17.

Calculado: C, 59.45; H, 7.40; N, 7.17.

A una disolución de cianuro de trimetilsililo (152 μ L, 1.117 mmol) y trimetilaluminio (2.0 M en tolueno, 0.51 mL, 1.016 mmol) en THF (1 mL) se adicionó a temperatura ambiente una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (270 mg, 0.508 mmol) en THF (2 mL). La disolución se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno (3 mL), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de NH₄Cl sat. frío (2 mL) y con una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (2 mL). Seguidamente, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1) obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**) (77 mg, rto. 27%)²⁵ como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**)**



P.f.: 132-134 °C.

²⁵ El moderado rendimiento obtenido se atribuye a la baja solubilidad de la ciano- β -lactama **7** en los disolventes orgánicos empleados en su extracción y purificación. La utilización del procedimiento de aislamiento descrito en el *Método A*, posiblemente, mejoraría estos resultados.

$R_f = 0.58$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).²⁶

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):²⁷ δ 7.45-7.44 (5H, m, Ph), 5.31 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH₂Ph), 5.19 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-6), 4.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-5), 3.68 (1H, dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz, H-9), 2.97 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.3$ Hz, H-3), 2.86 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.3$ Hz, H-3'), 2.74 (1H, dd, $J = 14.3, 5.4$ Hz, H-8), 2.60 (1H, dd, $J = 14.3, 12.4$ Hz, H-8'), 1.12-0.88 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 200.0 (C-7), 162.6 (C-2), 133.7, 129.7, 129.6, 128.9, 116.7 (CN), 80.6, 79.7 (C-6), 79.2 (C-5), 67.2 (C-4), 42.4 (C-3), 38.6 (C-8), 31.9 (C-9), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.05, 17.0, 16.9, 14.5, 13.6, 13.0, 12.2.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 559 (M+H)⁺, 581 (M+Na)⁺, 590 (M+32)⁺.

LRMS (*EI*): m/z 558 (M⁺, 1), 515 (5), 473, (1), 436 (1), 409 (1), 394 (1), 379 (1), 366 (2), 353 (1), 339 (4), 175 (2), 163 (2), 147 (4), 135 (6), 119 (5), 105 (4), 91 (100), 77 (3).

IR (KBr): ν 3436, 2947, 2867, 2250, 1784, 1748, 1631, 1463, 1389, 1258, 1189, 1093, 1068, 1051, 1018, 883, 799, 697 cm⁻¹.

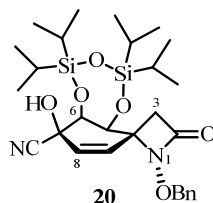
A.E. (C₂₈H₄₂N₂O₆Si₂): Hallado: C, 60.38; H, 7.29; N, 5.09.

Calculado: C, 60.18; H, 7.58; N, 5.01.

²⁶ Cuando se revela la placa de TLC con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en EtOH, la ciano- β -lactama **7** presenta un color verde-azulado.

²⁷ Para facilitar la discusión de los resultados, de las dos señales atribuibles a los protones del metileno C-3, se asigna a H-3' (*pro-R*^{*}) la que aparece más desapantallada.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(Benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (20)**



P.f.: 102-104 °C.

R_f = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.33 (5H, m, Ph), 5.68 (1H, dd, *J* = 9.8, 1.0 Hz, H-8), 5.62 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-9), 4.96 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.90 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.49 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-5), 4.47 (1H, dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, H-6), 3.18 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 3.04 (1H, *s_{ancho}*, OH), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 1.18-0.80 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (C-2), 135.5, 133.3, 129.3, 129.0, 128.6, 126.3, 119.1 (CN), 79.0, 75.0, 70.3 (C-7), 68.1, 65.1 (C-4), 40.6 (C-3), 17.6, 17.5, 17.45, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 14.4, 13.8, 13.4, 13.3.

LRMS (*EI*): *m/z* 558 (*M*⁺, 2), 531 (3), 515 (1), 488 (29), 460 (6), 446 (10), 437 (7), 410 (15), 382 (5), 367 (12), 339 (61), 293 (5), 209 (4), 175 (5), 147 (9), 135 (10), 127 (19), 119 (12), 105 (33), 91 (100), 77 (8).

IR (KBr): ν 3430, 2947, 2891, 2869, 2250, 1747, 1631, 1465, 1388, 1256, 1155, 1138, 1067, 1045, 1006, 952, 886, 795, 696 cm⁻¹.

A.E. (C₂₈H₄₂N₂O₆Si₂): Hallado: C, 60.18; H, 7.58; N, 5.01.

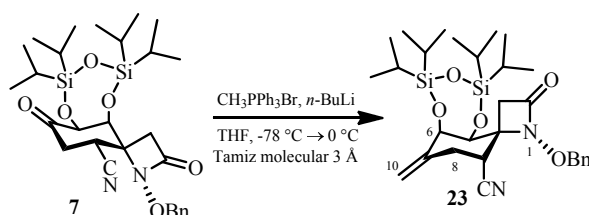
Calculado: C, 59.57; H, 7.34; N, 5.12.

1.2. Introducción del futuro carbono C-11 y funcionalización de las posiciones C-6 y C-11 de la TTX

1.2.1. Introducción del futuro carbono de la posición C-11 de la TTX

1.2.1.1. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (23)

Método A



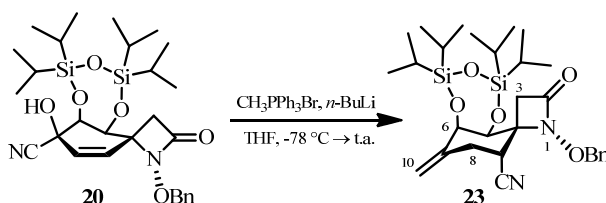
Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio²⁸ (242 mg, 0.665 mmol) y tamiz molecular 3 Å activado en THF (9.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.44 mL, 0.694 mmol). La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (7) (323 mg, 0.578 mmol) en THF (4 mL).²⁹ La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ³⁰

²⁸ Antes de ser utilizada, la sal de fosfonio se secó en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

²⁹ Como ejemplo de una reacción de Wittig de una cetona cíclica con un iluro de fósforo, ver: (a) Nango, E.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 593-600; (b) Barton, D. H. R.; Bath, S.; Billington, D. C.; Gero, S. D.; Quiclet-Sire, B.; Samadi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1551-1558.

durante 23 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, AcOEt (2.6 mL) y se dejó agitando 5 min. A continuación, la suspensión se filtró en placa filtrante n° 3 a través de *celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**23**) (198 mg, rto. 62%)³¹ como un sólido blanco.

Método B



Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio³² (550 mg, 1.509 mmol) en THF (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se adicionó, a -78 °C y gota a gota, *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.94 mL, 1.509 mmol). La suspensión se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó, a -78 °C y gota a gota, una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**) (402 mg, 0.686 mmol) en THF (5 mL).³³ La suspensión se agitó a -78 °C³⁴ durante 2.5 días.

³⁰ Durante el transcurso de la reacción, el baño se fue atemperando hasta que al darse la reacción por finalizada la temperatura del baño se encontraba a 10°C.

³¹ Cuando en la reacción no se empleó tamiz molecular de 3 Å previamente activado a 150 °C, el rendimiento bajó hasta el 51%.

³² Antes de ser utilizada, la sal de fosfonio se secó en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

³³ Como ejemplo de reacción de Wittig de una cianhidrina con un iluro de fósforo, ver: (a) Sheehan, J. C.; Buku, A.; Chacko, E.; Commons, T. J.; Lo, Y. J.; Ponzi, D. R.; Schwarzel,

Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, H₂O (7 mL) y AcOEt (7 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**23**) (60 mg, rto. 16%) como un sólido blanco.

P.f.: 193-195 °C.

R_f = 0.29 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.42 (2H, m, Ph), 7.38-7.33 (3H, m, Ph), 5.24 (1H, s, H-10), 5.18 (1H, s, H-10'), 5.15 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.3 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.3 Hz, OCH₂Ph), 4.79 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-6), 4.48 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-5), 3.30 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3), 3.15 (1H, t, *J* = 4.0 Hz, H-9), 2.76 (1H, dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, H-8), 2.44 (1H, dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, H-8'), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3'), 1.09-0.99 (28H, m, TIPDS).

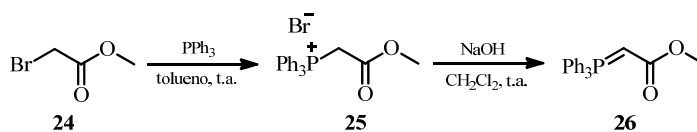
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C-2), 140.0 (C-7), 134.6, 129.0, 128.6, 128.4, 118.5 (CN), 117.2 (C-10), 79.4, 75.6 (C-6), 71.3 (C-5), 66.6 (C-4), 40.6 (C-3), 36.2 (C-9), 31.1 (C-8), 17.6, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9, 14.2, 13.6, 13.0, 12.9.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 557 (M+H)⁺, 579 (M+Na)⁺, 1135 (2M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3430, 3031, 2947, 2890, 2867, 2239, 1783, 1631, 1465, 1384, 1250, 1153, 1090, 987, 930, 886, 849, 695 cm⁻¹.

W. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4045-4048; (b) Sergio Maroto Quintana. Síntesis Total del Core de *rac*-Tetrodotoxina. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2007. p.:598.

³⁴ Durante el transcurso de la reacción, el baño se fue atemperando hasta que al darse la reacción por finalizada la temperatura del baño se encontraba a 10°C.

1.2.1.2 Preparación de 2-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo (**26**)³⁵

A una disolución de trifenilfosfina (9.62 g, 36.3 mmol) en tolueno (20 mL) se adicionó gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de 2-bromoacetato de metilo (**24**) (3.38 mL, 34.6 mmol) en tolueno (20 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el precipitado blanco formado se filtró a vacío y se lavó con tolueno (3 × 40 mL), obteniéndose el bromuro de (2-metoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (**25**) (14.37 g, rto. cuant.), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.60 (15H, m, 3 × Ph), 5.62 (2H, d, ²J_{P,H} = 15.5 Hz, PCH₂CO₂Me), 3.61 (3H, s, OCH₃).

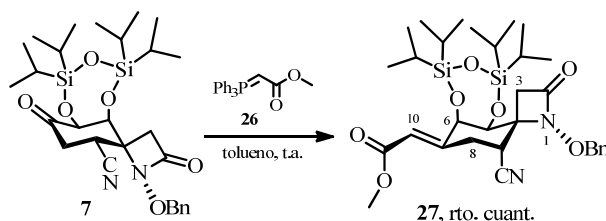
A una disolución del bromuro de (2-metoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (**25**) en CH₂Cl₂ (90 mL) se añadió una disolución de NaOH (2.82 g, 69.2 mmol) en agua (60 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se separaron las fases en un embudo de extracción y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 2-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo (**26**) (11.56 g, rto. cuant.) como un sólido blanco.³⁶

³⁵ Para la preparación del iluro estabilizado **26**, ver: (a) Villa, M. J.; Warren, S. J. *Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1994**, 1569-1572; (b) Werkhoven, T. M.; Nisper, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914; (c) Luis Miguel Lozano Gordillo. Síntesis Total de Alquil Citratos: Ácido Oregánico, Cinatrinás y Core de Ácidos Zaragócicos. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2008. p.: 481.

³⁶ Antes de ser utilizado, el fosforano obtenido se secó en un desecador, conectado a vacío.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3):³⁷ δ 7.65-7.44 (15H, m, $3 \times \text{Ph}$), 3.57 (75%) y 3.31 (25%) (3H, s, OCH_3), 2.98 (75%) y 2.88 (25%) (1H, d, $^2J_{P,H} = 21.2$ Hz, PCHCO_2Me).

1.2.1.3. Preparación de *rac*-(*E*,1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (27)



Sobre una mezcla de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**) (90 mg, 0.161 mmol) y 2-(trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de metilo (**26**) (215 mg, 0.644 mmol) se adicionó, a temperatura ambiente, tolueno (6 mL).³⁸ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt , 4:1), obteniéndose *rac*-(*E*,1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetiliden)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisi-

y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

³⁷ Cuando el espectro se registró a una temperatura de -35 °C, las señales atribuidas a los protones de los grupos $-\text{OCH}_3$ y $-\text{PCHCO}-$ aparecen como un singlete y como un doblete desdoblados a δ 3.57, 3.31 y δ 2.98, 2.88, respectivamente en una proporción [3:1]. Estas señales fueron atribuidas a los dos rotámeros del fosforano. Sobre el análisis estructural y reactividad del iluro **26**, ver: Kayser, M. H.; Hooper, D. L. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 2123-2128.

³⁸ Villa, M. J.; Warren, S. J. *Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1994**, 1569-1572.

loxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**27**) (100 mg, rto. cuant.) como un sólido blanco.

$R_f = 0.31$ (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.42 (2H, m, Ph), 7.37-7.34 (3H, m, Ph), 6.11 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-10), 5.14 (1H, *parte A sist AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH_2Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.77 (1H, dd, $J = 3.1, 0.9$ Hz, H-6), 4.45 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-5), 3.74 (3H, s, COOCH_3), 3.54-3.42 (1H, m, H-8), 3.26-3.18 (2H, m, H-8' y H-9), 3.12 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.1$ Hz, H-3), 2.58 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.1$ Hz, H-3'), 1.09-0.98 (28H, m, TIPDS).

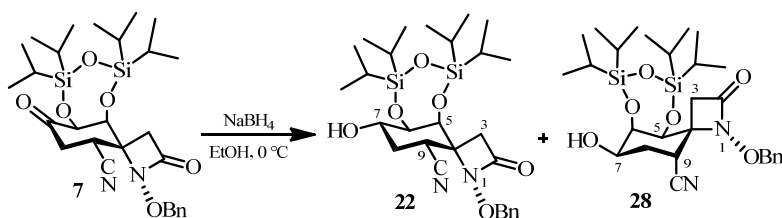
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.9, 163.8 (C-2), 150.3 (C-7), 134.4, 129.1, 128.9, 128.5, 119.7 (C-10), 117.8 (CN), 79.8, 76.2 (C-6), 73.0 (C-5), 66.7 (C-4), 51.6, 41.2 (C-3), 34.6 (C-9), 25.6 (C-8), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9, 13.9, 13.6, 13.4, 12.8.

LRMS (*API-ES* $^+$): m/z 615 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 637 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1251 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

1.2.2. Funcionalización de las futuras posiciones C-6 y C-11 de la TTX

1.2.2.1. Preparación de las hidroxi-ciano- β -lactamas **22** y **28**

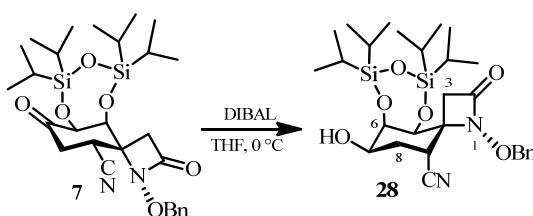
Método A



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**) (530 mg, 0.948 mmol) en EtOH (24 mL) se adicionó, a 0 °C,

NaBH_4 ³⁹ (40 mg, 1.043 mmol).⁴⁰ La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, H_2O (24 mL) y AcOEt (24 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5×15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó realizando dos cromatografías en columna, primero (hexano/ AcOEt , 4:1) y después ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 100:1) obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**22**) (253 mg, rto. 48%) y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**28**) (217 mg, rto. 41%) ambos como un sólido blanco.

Método B



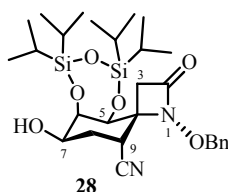
Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**7**) (246 mg, 0.440 mmol) en THF (6 mL) se adicionó, a 0 °C,

³⁹ Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 394-400.

⁴⁰ Ver: Como ejemplo de reducción de cetonas cíclicas con NaBH_4 , ver: (a) Ohtake, H.; Li, X. L.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7109-7122; (b) Yu, S. H.; Chung, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2729-2747; (c) Zhou, C.; Liu, Y.; Andaloussi, M.; Badgujar, N.; Plashkevych, O. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 118-134.

DIBAL⁴¹ (1.0 M en tolueno, 0.48 mL, 0.48 mmol).⁴² La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (6 mL) y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (4 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**28**) (114 mg, rto. 46%) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**28**)**



P.f.: 185-187 °C.

R_f = 0.33 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

⁴¹ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 143-146.

⁴² Como ejemplo de reducción selectiva de cetonas cíclicas con DIBAL, ver: (a) Le Drien, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1399-1405; (b) Swarbrick, J. M.; Gaffney, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4376-4386; (c) Le Drien, C.; Vionnet, J. P.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161-168; (d) Hua, D. H.; Zhao, H.; Battina, S. K.; Lou, K.; Jiménez, A. L.; Desper, J.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J. P. H.; Chiang, P. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5232-5246; (e) González-Bello, C.; Castedo, L.; Cañada, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1002-1011.

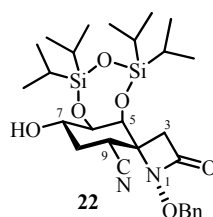
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.43 (2H, m, Ph), 7.38-7.32 (3H, m, Ph), 5.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (1H, t, *J* = 3.7 Hz, H-6), 4.54 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H-5), 4.12 (1H, tt, *J* = 9.5, 3.7 Hz, H-7), 3.22 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3), 3.10 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, H-9), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.9 Hz, H-3'), 2.15-2.08 (2H, m, H-8 y (C-7)-OH), 1.92 (1H, ddd, *J* = 13.2, 9.5, 4.2 Hz, H-8'), 1.12-1.01 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃):⁴³ δ 164.0 (C-2), 134.9, 129.0, 128.7, 28.4, 118.5 (CN), 79.5, 73.8 (C-6), 69.3 (C-5), 66.7 (C-7), 65.9 (C-4), 40.6 (C-3), 29.5 (C-8), 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.0, 16.9, 14.2, 13.9, 13.0, 12.8.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 561 (M+H)⁺, 583 (M+Na)⁺, 1143 (2M+Na)⁺.

IR (film): ν 3460, 3033, 2946, 2890, 2868, 2236, 1771, 1464, 1388, 1250, 1171, 1073, 1050, 989, 959, 931, 885, 845, 828, 810, 735 cm⁻¹.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (22)**



P.f.: 198-200 °C.

R_f = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

⁴³ El carbono C-9, se asignó en base al pico de cruce que aparece en el espectro de HSQC entre la señal de protón que aparece a δ 3.10 ppm, asignada al protón H-9 y una señal de carbono que aparece a δ 32.8 ppm. Dicha señal no se observó en el espectro de ¹³C-RMN monodimensional. El carbono C-5 se asignó de la misma manera en base al pico de cruce entre la señal de protón que aparece a δ 4.54 ppm, asignada al protón H-5 y una señal de carbono que aparece a δ 69.3 ppm. Dicha señal se observó en el espectro de ¹³C-RMN monodimensional con una baja intensidad.

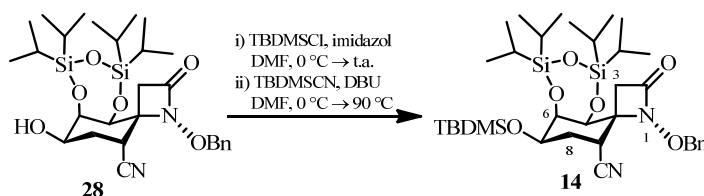
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.43 (2H, m, Ph), 7.41-7.36 (3H, m, Ph), 5.19 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.3 Hz, OCH₂Ph), 5.14 (1, *parte B sist. AB*, *J* = 10.3 Hz, OCH₂Ph), 4.39 (1H, *s_{ancho}*, H-5), 4.16 (1H, *s_{ancho}*, H-6), 3.91 (1H, *s_{ancho}*, H-7), 3.34 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, H-9), 2.83 (2H, *s_{ancho}*, H-3), 2.43-2.30 (2H, m, H-8 y (C-7)-OH), 1.99-1.90 (1H, m, H-8'), 1.09-1.00 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃):⁴⁴ δ 163.4 (C-2), 134.0, 129.3, 129.1, 128.6, 118.2 (CN), 80.0, 68.7 (C-7), 67.5 (C-4), 41.9 (C-3), 30.7 (C-8), 29.7 (C-9), 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.1, 14.3, 13.4, 13.2, 12.7.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 561 (M+H)⁺, 583 (M+Na)⁺, 1143 (2M+Na)⁺.

IR (film): ν 3401, 2945, 2868, 2242, 1761, 1464, 1147, 1099, 994, 926, 886, 840 cm⁻¹.

1.2.2.2. Preparación de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-7-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (14)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**28**) (132 mg, 0.235 mmol) e imidazol (32 mg, 0.471 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó, a 0 °C, una disolución de cloruro de *terc*-

⁴⁴ El carbono C-6, se asignó en base al pico de cruce que aparece en el espectro de HSQC entre la señal de protón que aparece a δ 4.16 ppm, asignada al protón H-6 y una señal de carbono que aparece a δ 76.8 ppm. Dicha señal no se observó en el espectro de ¹³C-RMN monodimensional. En el espectro de HSQC, no se observó pico de cruce entre la señal de protón que aparece a δ 4.39 ppm, asignada al protón H-5 y ninguna señal de carbono. En el espectro de ¹³C-RMN monodimensional, no se observó ninguna señal adicional que se pueda asignar al carbono C-5.

butildimetilsililo (89 mg, 0.471 mmol) en DMF (3 mL).⁴⁵ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 horas. A continuación, se añadió, a 0 °C, una disolución de TBDMSCN (38 mg, 0.259 mmol) en DMF (0.4 mL) y DBU (39 µL, 0.259 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 horas y posteriormente, se calentó a 90 °C durante 22 horas más. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (2 × 10 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (1 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-7-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaspiro[3.5]nonan-2-ona (**14**) (130 mg, rto. 82%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49-45 (2H, m, Ph), 7.38-7.32 (3H, m, Ph), 5.15 (1H, *parte A sist. AB*, J = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, *parte B sist. AB*, J = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.54-4.50 (2H, m, H-5 y H-6), 4.16 (1H, dm, J = 12.0 Hz, H-7), 3.30 (1H, *parte A sist. AB*, J = 14.0 Hz, H-3), 3.03 (1H, t, J = 3.7 Hz, H-9), 2.27 (1H, *parte B sist. AB*, J = 14.0 Hz, H-3'), 2.19 (1H, ddd, J = 13.0, 12.0, 3.7 Hz, H-8), 1.88 (1H, dt, J = 13.0, 3.7 Hz, H-8'), 1.11-0.93 (28H, m, TIPDS), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

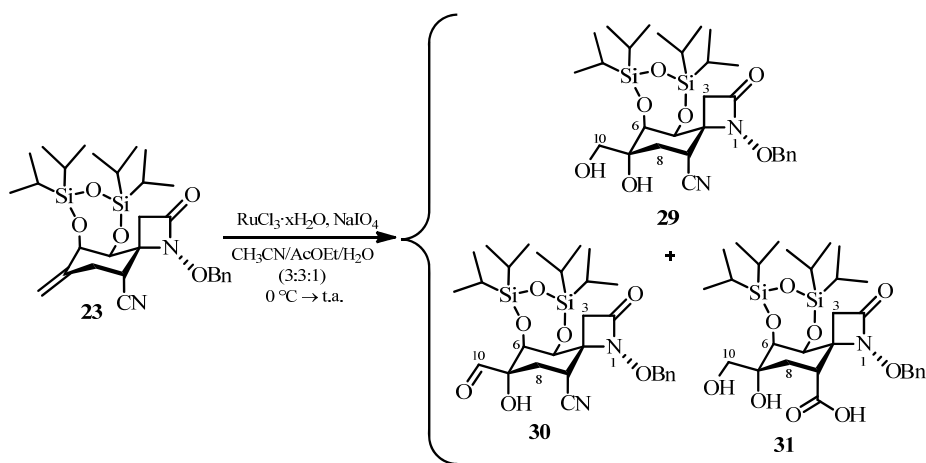
⁴⁵ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 163.8 (C-2), 134.8, 129.0, 128.6, 128.4, 118.9 (CN), 79.3, 74.8 (C-6), 69.6 (C-5), 68.3 (C-7), 66.3 (C-4), 41.1 (C-3), 33.5 (C-9), 29.0 (C-8), 26.1, 18.4, 17.6, 17.5, 17.4, 17.0, 14.3, 14.2, 13.2, 13.0, -4.3, -4.9.

LRMS (API-ES $^+$): m/z 675 (M+H) $^+$, 697 (M+Na) $^+$, 1371 (2M+Na) $^+$.

1.2.2.3. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (29)

Método A

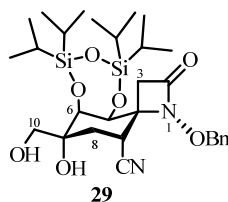


A una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**23**) (327 mg, 0.587 mmol) en AcOEt (6.6 mL) y CH_3CN (6.6 mL) se adicionó, secuencialmente y a 0 °C, una disolución de tricloruro de rutenio hidratado (30 mg, 0.147 mmol) y peryodato sódico⁴⁶ (151 mg, 0.704 mmol) en

⁴⁶ Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 346-353.

H₂O (2.2 mL).⁴⁷ La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Pasado este tiempo, se añadió una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (3.6 mL).⁴⁸ Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 2 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1) obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**29**) (229 mg, rto. 66%) como un sólido blanco, *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-7-(formil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**30**) (20 mg, rto. 6%) como un aceite transparente y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-carboxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**31**) (25 mg, rto. 7%) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**29**)**



⁴⁷ (a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W. F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312-2313. (b) Shing, T. K. M.; Tai, V. W. F.; Tam, E. K. W.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57. (c) Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353-3356.

⁴⁸ Cuando al procesar la reacción se filtró a través de *celita*, en lugar de añadir Na₂HPO₄, se obtuvo el diol **29** con un rendimiento del 63%, el aciloína **30** con un rendimiento del 17% y el ácido **31** con un rendimiento del 6%. Cuando se eliminó el disolvente a presión reducida los rendimientos descienden al 28% en el diol **29**, 16% en el aciloína **30**, mientras que el rendimiento del ácido **31** aumenta al 13%.

P.f.: 214-216 °C.

R_f = 0.37 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):⁴⁹ δ 7.50-7.47 (2H, m, Ph), 7.37-7.31 (3H, m, Ph), 5.21 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 5.18 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.96 (1H, *s_{ancho}*, H-5), 4.34 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-6), 3.69 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, H-10), 3.54 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, H-10'), 3.26 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3), 3.16 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, H-9), 2.87 (1H, *s_{ancho}*, OH, (C-10)-OH), 2.32 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.0 Hz, H-3'), 2.07* (1H, d, *J* = 14.2 Hz, H-8), 1.89* (2H, d, *J* = 14.2 Hz, H-8' y (C-7)-OH), 1.10-0.93 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C-2), 134.7, 128.7, 128.3, 128.1, 120.0 (CN), 79.1, 77.2 (C-7), 74.1 (C-6), 67.9 (C-5), 66.4 (C-4), 66.1 (C-10), 40.6 (C-3), 32.2 (C-9), 28.9 (C-8), 17.4, 17.2, 16.9, 16.8, 16.7, 16.6, 14.1, 13.9, 13.0, 12.7.

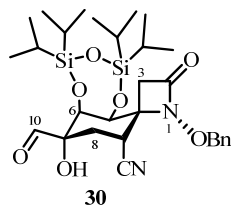
LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 591 (M+H)⁺, 613 (M+Na)⁺, 1203 (2M+Na)⁺.

LRMS (*EI*): *m/z* 590 (M⁺, 4), 547 (1), 529 (1), 517 (1), 502 (1), 468 (1), 422 (1), 408 (2), 381 (4), 369 (1), 337 (1), 309 (1), 289 (5), 261 (6), 235 (4), 207 (2), 191 (2), 175 (3), 163 (4), 135 (11), 119 (8), 91 (100), 77 (4), 65 (3).

IR (KBr): ν 3468, 2946, 2890, 2866, 2243, 1774, 1633, 1464, 1384, 1248, 1151, 1101, 1071, 998, 885, 731, 697 cm⁻¹.

⁴⁹ En el espectro de ¹H-RMN, las señales indicadas con * aparecen ensanchadas.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-7-(formil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (30)**



$R_f = 0.46$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (1H, s, H-10), 7.50-7.45 (2H, m, Ph), 7.38-7.30 (3H, m, Ph), 5.20 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 5.17 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.82 (1H, Sancho , H-5), 4.43 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-6), 3.79 (1H, s, OH), 3.35 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, H-9), 3.23 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3), 2.51 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 13.8$ Hz, H-3'), 2.42 (1H, dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, H-8), 1.90 (1H, ddd, $J = 14.2, 4.5, 0.8$ Hz, H-8'), 1.10-0.96 (28H, m, TIPDS).

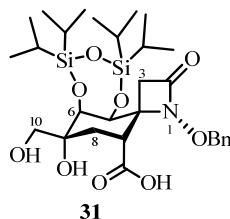
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 200.4 (C-10), 164.2 (C-2), 134.6, 129.6, 129.1, 128.7, 128.3, 118.7 (CN), 79.6, 77.2 (C-7), 76.2 (C-6), 73.0 (C-5), 66.1 (C-4), 40.8 (C-3), 31.9 (C-9), 28.0 (C-8), 17.9, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 16.7, 14.1, 13.9, 13.8, 13.1, 13.0.

LRMS (API-ES^+): m/z 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 611 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1199 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

LRMS (EI): m/z 588 (2), 545 (1), 503 (1), 466 (1), 424 (1), 397 (1), 367 (1), 339 (1), 263 (6), 235 (2), 207 (1), 191 (1), 163 (2), 135 (8), 119 (5), 105 (5), 91 (100), 77 (3).

IR (film): ν 3369, 3035, 2947, 2895, 2869, 2248, 1771, 1667, 1498, 1465, 1377, 1261, 1152, 1094, 1009, 920, 885, 802, 734, 697 cm^{-1} .

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(Benciloxi)-9-carboxi-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (31)**



P.f: 171-173 °C.

R_f = 0.46 (TLC, hexano/AcOEt, 1:3).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (1H, s, (C-7)-OH), 7.40 (1H, s, C(10)-OH), 7.32-7.27 (5H, m, Ph), 5.40 (1H, s, C(9)-COOH), 5.05 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-5), 5.04 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 4.98 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.0 Hz, OCH₂Ph), 4.28 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6), 3.55 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, H-10), 3.42 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.2 Hz, H-10'), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.2 Hz, H-3), 3.13 (1H, t, *J* = 3.5 Hz, H-9), 2.31 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.2 Hz, H-3'), 1.86 (2H, d, *J* = 3.5 Hz, H-8), 1.09-1.00 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 177.7 (COOH), 163.5 (C-2), 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 78.7, 76.0 (C-6), 72.5 (C-7), 69.4 (C-4), 68.0 (C-5), 67.9 (C-10), 47.6 (C-9), 41.9 (C-3), 27.7 (C-8), 17.7, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.4, 13.1, 12.8.

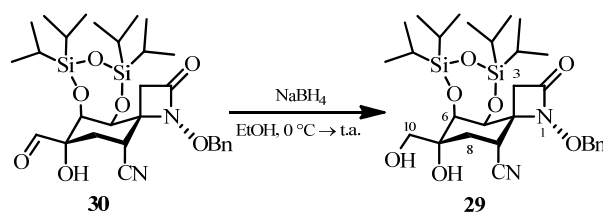
LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 591 (M-H₂O)⁺, 610 (M+H)⁺, 632 (M+Na)⁺, 1241 (2M+Na)⁺.

IR (film): ν 3346, 3192, 3032, 2946, 2868, 2250, 1766, 1667, 1613, 1498, 1464, 1386, 1324, 1249, 1142, 1084, 998, 917, 885, 863, 839, 778, 733, 696 cm⁻¹.

A.E.: (C₂₉H₄₇NO₉Si₂): Hallado: C, 53.09; H, 7.40; N, 4.05.

Calculado: C, 57.11; H, 7.77; N, 2.30.

Método B



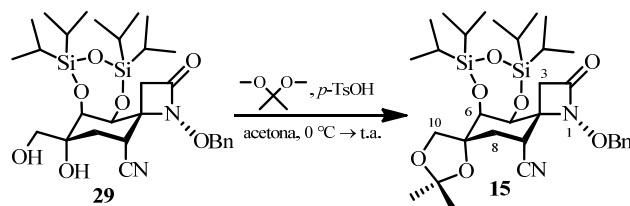
Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-7-(formil)-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**30**) (253 mg, 0.440 mmol) en EtOH (11 mL) se adicionó, a 0 °C, NaBH₄⁵⁰ (19 mg, 0.484 mmol).⁵¹ La disolución se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. A continuación, se añadió, a 0 °C, NaBH₄ (9 mg, 0.237 mmol). Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, H₂O (11 mL) y AcOEt (11 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 6 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**29**)⁵² (89 mg, rto. 35%) como un sólido blanco.

⁵⁰ Ver: Referencia 39.

⁵¹ Como ejemplo de reducción de una aciloina, ver: Shing, T. K. M.; Lee, C. M.; Lo, H. Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9179-9197.

⁵² Para una revisión de todos los datos espectroscópicos del diol **29** véanse las páginas 501-502.

1.2.2.4. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (15)⁵³



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**29**) (113 mg, 0.191 mmol) en acetona (5 mL) se adicionó, a 0 °C, 2,2-dimetoxipropano (72 µL, 0.574 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH⁵⁴ (0.4 mg, 0.002 mmol).⁵⁵ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 días. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**15**) (105 mg, rto. 87 %) como un sólido blanco.

P.f.: 208-210 °C.

***R*_f** = 0.38 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

⁵³ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306-318. (b) Lipshutz, B. H.; Barton, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4495-4499.

⁵⁴ Reich, H. J.; Rigby, J. H.; *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 402-405.

⁵⁵ Konno, H.; Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9399-9408.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):⁵⁶ δ 7.52-4.47 (2H, m, Ph), 7.38-7.31 (3H, m, Ph), 5.21 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 5.17 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.1 Hz, OCH₂Ph), 4.84* (1H, *s*_{ancho}, H-5), 4.30* (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6), 4.05 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.2 Hz, H-10), 3.76 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.2 Hz, H-10'), 3.23* (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3), 3.16 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-9), 2.32* (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.4 Hz, H-3'), 2.05-2.01 (2H, m, H-8), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.13-1.01 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.3 (C-2), 135.2, 129.2, 128.7, 128.5, 119.4 (CN), 112.0, 81.7 (C-7), 79.6, 76.2 (C-6), 71.9 (C-10), 68.4 (C-5), 66.5 (C-4), 41.0 (C-3), 33.3 (C-9), 30.8 (C-8), 27.2, 27.0, 17.8, 17.7, 17.5, 17.2, 17.1, 14.5, 14.2, 13.6, 13.3.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 631 (M+H)⁺, 653 (M+Na)⁺, 1283 (2M+Na)⁺.

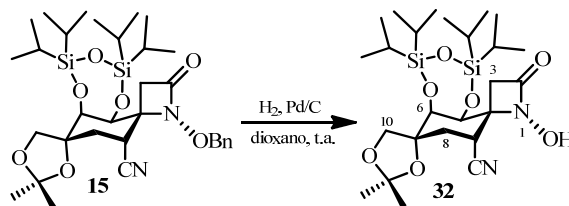
IR (film): ν 3036, 2946, 2893, 2868, 2244, 1952, 1785, 1498, 1465, 1415, 1384, 1372, 1286, 1257, 1213, 1150, 1127, , 1090, 990, 955, 927, 885, 856, 836, 766, 734, 697 cm⁻¹.

1.3. Funcionalización de la agrupación β-lactama

1.3.1. Funcionalización del grupo hidroxiamino de las estructuras tipo β-lactama

⁵⁶ En el espectro de ¹H-RMN, las señales indicadas con * aparecen ensanchadas.

1.3.1.1. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-9-ciano-1,5,6,7,10-pentahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (32)⁵⁷



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**15**) (256 mg, 0.406 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió, a temperatura ambiente, Pd/C⁵⁸ (26 mg, 0.024 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. A continuación, se añadió Pd/C (26 mg, 0.024 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno durante 1.5 horas más. Pasado ese tiempo, la suspensión se filtró a través de *celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-9-ciano-1,5,6,7,10-pentahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**32**) (218 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.38$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

⁵⁷ Para el procedimiento general de hidrogenación, ver: (a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 8; pp.: 417-442; (b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1002-1007.

⁵⁸ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 280-285.

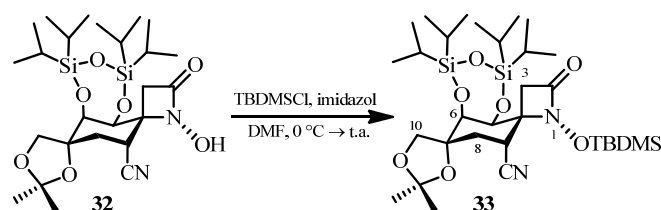
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):⁵⁹ δ 7.49 (1H, *s*_{ancho}, OH), 4.85 (1H, *s*_{ancho}, H-5), 4.31 (1H, *s*_{ancho}, H-6), 4.05 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.0 Hz, H-10), 3.74 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.0 Hz, H-10'), 3.24 (1H, *s*_{ancho}, H-3), 3.20 (1H, *t*, *J* = 3.8 Hz, H-9), 2.35 (1H, *s*_{ancho}, H-3'), 2.00 (2H, *s*_{ancho}, H-8), 1.49 (3H, *s*, CH₃), 1.41 (3H, *s*, CH₃), 1.12-0.98 (28H, *m*, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (C-2), 118.8 (CN), 111.7, 81.4 (C-7), 75.7 (C-6), 71.7 (C-10), 67.4 (C-5), 65.2 (C-4), 40.9 (C-3), 32.6 (C-9), 30.0 (C-8), 26.9, 26.7, 17.6, 17.5, 17.3, 17.2, 17.0, 16.9, 16.8, 14.2, 13.9, 13.4, 13.1.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 541 (M+H)⁺, 563 (M+Na)⁺, 1103 (2M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3436, 2946, 2895, 2870, 2244, 1779, 1634, 1465, 1414, 1384, 1372, 1259, 1215, 1153, 1130, 1096, 1051, 997, 954, 927, 886, 855, 838, 821, 762, 706 cm⁻¹.

1.3.1.2. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (33)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-9-ciano-1,5,6,7,10-pentahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**32**) (458 mg, 0.847 mmol) e imidazol (117 mg, 0.1649 mmol) en DMF (12 mL) se adicionó, a 0 °C, una disolución de

⁵⁹ En algunas ocasiones en el espectro de ¹H-RMN, se observó una constante de acoplamiento entre las señales a δ 3.24 y 2.35 ppm de *J* = 13.9 Hz, que se asignó a la constante geminal entre ambos protones.

cloruro de *terc*-butildimetilsililo (269 mg, 0.1.694 mmol) en DMF (8 mL).⁶⁰ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, H₂O (15 mL) y AcOEt (15 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (2 × 25 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (1 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**33**) (496 mg, rto. 89%) como un sólido blanco.

P.f.: 197-199 °C.

R_f = 0.53 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):⁶¹ δ 4.71 (1H, *s*_{ancho}, H-5), 4.28 (1H, *s*_{ancho}, H-6), 4.04 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.2 Hz, H-10), 3.73 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.2 Hz, H-10'), 3.17* (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.8 Hz, H-3), 3.04 (1H, *t*, *J* = 3.7 Hz, H-9), 2.27* (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.8 Hz, H-3'), 2.05 (2H, *s*_{ancho}, H-8), 1.50 (3H, *s*, CH₃), 1.41 (3H, *s*, CH₃), 1.13-1.01 (28H, *m*, TIPDS), 0.98 (9H, *s*, C(CH₃)₃), 0.33 (6H, *s*, 2 × SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.7 (C-2), 118.4 (CN), 111.7, 81.5 (C-7), 76.2 (C-6), 71.9 (C-10), 68.1 (C-5), 65.1 (C-4), 40.3 (C-3), 32.1 (C-9), 31.0 (C-8), 26.9, 26.8, 25.7, 18.0, 17.6, 17.5, 17.3, 17.2, 16.9, 14.2, 13.5, 13.0, -4.3, -4.8.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 655 (M+H)⁺, 677 (M+Na)⁺, 1331 (2M+Na)⁺.

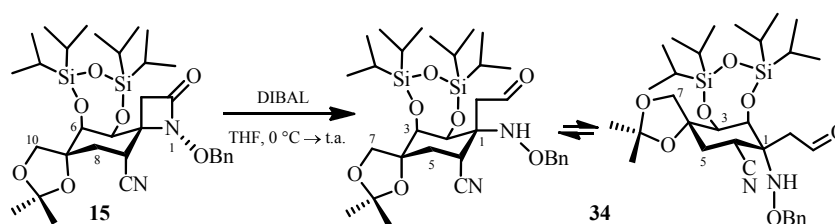
⁶⁰ Ver: Referencia 45.

⁶¹ Las señales marcadas con * aparecen muy ensanchadas en el espectro de ¹H-RMN.

IR (KBr): ν 3436, 2948, 2869, 2242, 1783, 1632, 1465, 1382, 1372, 1254, 1217, 1152, 1128, 1091, 996, 928, 886, 834, 789, 756, 700 cm^{-1} .

1.3.2. Apertura reductora de la funcionalidad β -lactama. Síntesis de las Estructuras III y IV

1.3.2.1. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**34**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**15**) (170 mg, 0.269 mmol) en THF (7 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL⁶² (1.0 M en tolueno, 0.32 mL, 0.323 mmol).⁶³ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas.⁶⁴ Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (7 mL) y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (7 mL). Se separaron las fases en un

⁶² Ver: Referencia 41.

⁶³ (a) Como ejemplo de reducción de β -lactamas con DIBAL, ver: Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7980-7991. (b) Como ejemplo de reducción selectiva de β -lactamas con LiBEt₃H, ver: Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2095-2098.

⁶⁴ Cuando se utilizó una relación molar dimetilacetal **15**/DIBAL (1:1.2) y se alargaron los tiempos de reacción hasta 17.5 horas se obtuvieron el aminoaldehído **34** (rto. 66%) y el aminoalcohol **36** (rto. 13%).

embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**34**) (128 mg, rto. 75%) como un sólido blanco.

P.f.: 201-203 °C.

R_f = 0.54 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (1H, t, $J = 1.5$ Hz, CH_2CHO), 7.35-7.26 (5H, m, Ph), 6.12 (1H, s, NH), 4.93 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.74 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.44 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-2), 4.27 (1H, Sancho , H-3), 4.07 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7), 3.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7'), 3.35 (1H, Sancho , H-6), 3.10 (1H, Sancho , CH_2CHO), 2.81 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, CH_2CHO), 2.14 (2H, d, $J = 4.6$ Hz, H-5), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 1.06-1.01 (28H, m, TIPDS).

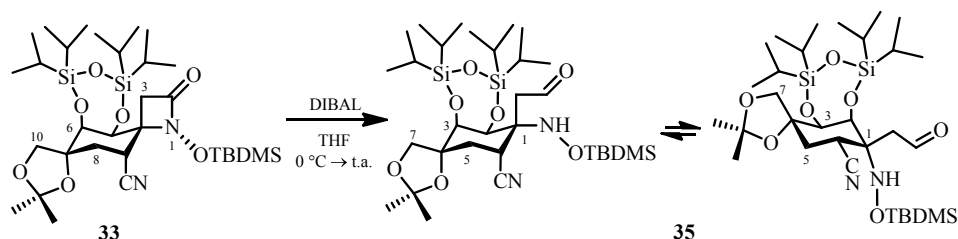
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3):⁶⁵ δ 200.0 (CH_2CHO), 136.6, 128.6, 128.4, 128.1, 119.8 (CN), 109.8*, 81.9 (C-4), 76.8, 74.1* (C-3), 72.2 (C-2), 64.6 (C-1), 43.6 (CH_2CHO), 30.8 (C-6), 29.6 (C-5), 27.5, 26.5, 17.7, 17.5, 17.4, 17.1, 16.9, 13.8, 13.6.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 633 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 655 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

IR (film): ν 3257, 2947, 2869, 2728, 2251, 1718, 1497, 1465, 1383, 1371, 1258, 1233, 1216, 1154, 1121, 1083, 1008, 912, 886, 865, 825, 783, 734, 700 cm^{-1} .

⁶⁵ La señal asignable al carbono C-7 no fue observada en el espectro de ^{13}C -RMN. Por otro lado, las señales marcadas con * aparecen muy ensanchadas en dicho espectro. No se pudo establecer una asignación inequívoca de las señales que se observaron en el espectro de ^{13}C -RMN, ya que muchas señales no dieron pico de cruce en los experimentos bidimensionales de RMN. Para la asignación de todas las señales del espectro de ^{13}C -RMN del aminoaldehído **34**, éste se correlacionó con el del aminoalcohol **36**.

1.3.2.2. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (35**)**



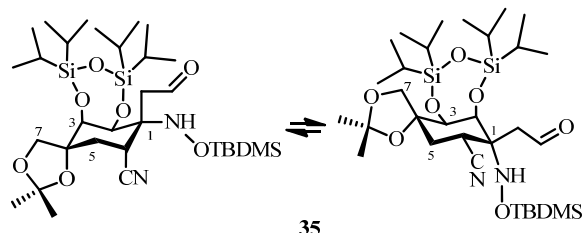
Sobre una disolución de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**33**) (101 mg, 0.154 mmol) en THF (6 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL⁶⁶ (1.0 M en tolueno, 0.46 mL, 0.462 mmol).⁶⁷ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (6 mL) y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, H₂O (6 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**35**) (93 mg, rto. 97%) y *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]no-

⁶⁶ Ver: Referencia 41.

⁶⁷ Ver: Referencia 63.

nan-2-ona (**33**), producto de partida sin reaccionar, (5 mg) ambos como un sólido blanco.

rac-(1R,2S,3S,4R,6R)-1-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (35**)**



P.f.: 48-50 °C.

R_f = 0.72 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):⁶⁸ δ 9.83 (1H, t, *J* = 1.4 Hz, CH₂CHO), 5.69 (1H, *s*_{Sancho}, NH), 4.46 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-2), 4.30 (1H, *s*_{Sancho}, H-3), 4.07 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.0 Hz, H-7), 3.72 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.0 Hz, H-7'), 3.16* (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 16.5 Hz, CH₂CHO), 2.76 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 16.5 Hz, CH₂CHO), 2.13 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, H-5), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.12-1.01 (28H, m, TIPDS), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.16 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃):⁶⁹ δ 199.6 (CH₂CHO), 119.6 (CN), 109.7*, 82.0 (C-4), 74.2* (C-3), 72.3 (C-2), 69.7* (C-7), 65.8 (C-1), 43.1 (CH₂CHO), 31.8* (C-5),

⁶⁸ La señal marcada con * aparece ensanchada en el espectro de ¹H-RMN. En el espectro de ¹H-RMN, no se observó ninguna señal adicional que se pueda asignar al protón H-6 del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**.

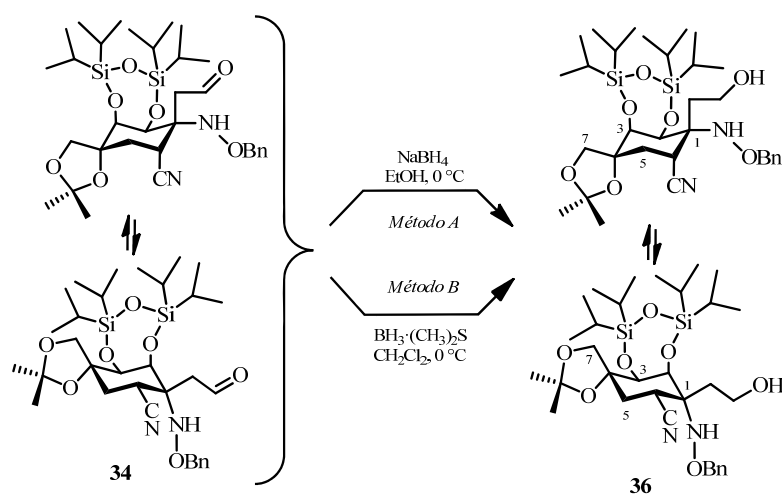
⁶⁹ Las señales marcadas con * aparecen muy ensanchadas en dicho espectro. Por otro lado, no se pudo establecer una asignación inequívoca de las señales que se observaron en el espectro de ¹³C-RMN, ya que varias de las señales no dieron pico de cruce en los experimentos bidimensionales de RMN. Para la asignación de todas las señales del

30.3 (C-6), 27.6, 26.5, 26.0, 18.0, 17.7, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, -5.2, -5.8.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 657 (*M*+*H*)⁺, 679 (*M*+*Na*)⁺, 1335 (2*M*+*Na*)⁺.

IR (KBr): ν 3436, 2949, 2897, 2869, 2242, 1718, 1631, 1466, 1388, 1370, 1258, 1216, 1143, 1122, 1084, 1008, 905, 885, 867, 836, 785, 704 cm⁻¹.

1.3.2.3. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (36**)**



Método A

Sobre una suspensión fina de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**34**) (72 mg, 0.114 mmol) en EtOH (3 mL) se adicionó, a 0 °C, NaBH₄⁷⁰ (5 mg, 0.125 mmol).⁷¹ La

espectro de ¹³C-RMN del *N*-sililoxiaminoaldehído **35**, éste se correlacionó con el de la *N*-sililoxi-β-lactama **33**.

⁷⁰ Ver: Referencia 39.

suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, H₂O (3 mL) y AcOEt (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**36**) (71 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

Método B

Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**34**) (160 mg, 0.253 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se adicionó, a 0 °C, BH₃·(CH₃)₂S⁷² (1.0 M en CH₂Cl₂, 0.28 mL, 0.278 mmol).⁷³ La disolución se agitó a 0 °C durante 2.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de NH₄Cl sat. (4 mL) y CH₂Cl₂ (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,

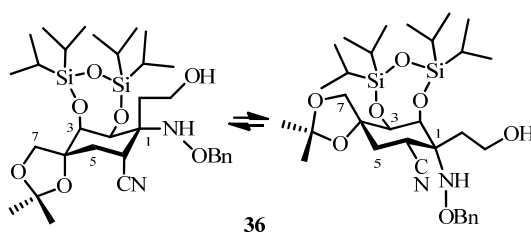
⁷¹ Como ejemplo de reducción de aldehídos primarios con NaBH₄, ver: Lin, C. E.; Richardson, S. K.; Wang, W.; Wang, T.; Garvey, D. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8410-8418.

⁷² Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 48-51.

⁷³ Como ejemplo de reducción de grupos carbonilo con BH₃·THF, ver: Kunetsky, R. A.; Dilman, A. D.; Tsvaygboym, K. P.; Ioffe, S. L.; Strelenko, Y. A.; Tartakovsky, V. A. *Synthesis* **2003**, 9, 1339-1346.

1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**36**) (73 mg, rto. 83%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**34**), producto de partida sin reaccionar, (72 mg) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**36**)**



$R_f = 0.25$ (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

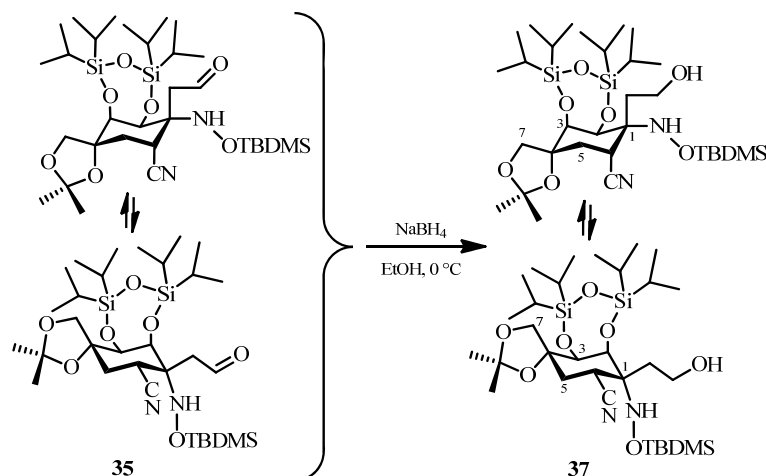
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.28 (5H, m, Ph), 5.71 (1H, s_{ancho} , NH), 4.89 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.84 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.54 (1H, s_{ancho} , H-2 o H-3), 4.40 (1H, s_{ancho} , H-3 o H-2), 4.09 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7), 3.78 (2H, s_{ancho} , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7'), 3.22 (1H, s_{ancho} , H-6), 2.22 (1H, dt, $J = 15.5, 5.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.19-2.02 (3H, m, H-5 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.12-1.01 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.3, 128.6, 128.5, 128.3, 120.1 (CN), 109.9, 82.0 (C-4), 76.9, 74.2 (C-3), 72.4 (C-2), 71.7 (C-7), 63.8 (C-1), 58.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 34.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 31.8 (C-5), 30.4 (C-6), 27.6, 26.4, 17.7, 17.6, 17.4, 13.3, 17.1, 17.0, 14.1, 13.8, 13.6.

LRMS (*API-ES* $^+$): m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 657 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

IR (KBr): ν 3459, 2946, 2895, 2869, 2242, 1727, 1639, 1465, 1382, 1370, 1323, 1257, 1216, 1152, 1124, 1085, 1007, 920, 885, 868, 829, 750, 700 cm^{-1} .

1.3.2.4. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietyl)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (37)



Sobre una suspensión fina de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetyl)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**35**) (401 mg, 0.610 mmol) en EtOH (16 mL) se adicionó, a 0 °C, NaBH_4 ⁷⁴ (26 mg, 0.671 mmol).⁷⁵ La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 min. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, H_2O (16 mL) y AcOEt (16 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 \times 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

⁷⁴ Ver: Referencia 39.

⁷⁵ Ver: Referencia 71.

en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[[*tert*-butildimetilsilil)oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**37**) (305 mg, rto. 76%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.55 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

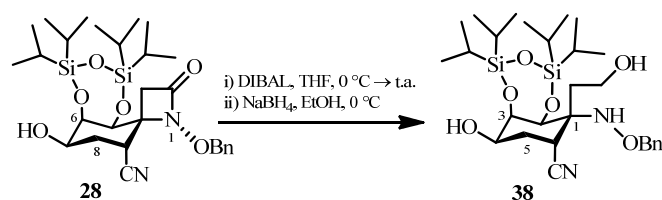
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.51 (1H, s_{ancho} , NH), 4.43 (1H, s_{ancho} , H-2), 4.38 (1H, s_{ancho} , H-3), 4.08 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7), 3.81 (2H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7'), 3.08 (1H, s_{ancho} , H-6), 2.38 (1H, dt, $J = 15.4, 5.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.18-1.98 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y H-5 y OH), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.13-1.03 (28H, m, TIPDS), 0.94 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.24 (3H, s, SiCH_3), 0.20 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 120.0 (CN), 109.2, 82.1 (C-4), 74.3 (C-3), 72.3 (C-2), 69.0 (C-7), 64.7 (C-1), 58.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 32.6 (C-5), 30.5 (C-6), 27.8, 26.4, 26.2, 18.1, 17.7, 17.5, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, -5.2, -5.6.

LRMS (API-ES^+): m/z 658 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 681 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1339 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

IR (film): ν 3468, 2947, 2896, 2869, 2242, 1465, 1369, 1245, 1216, 1124, 1068, 999, 885, 867, 836, 783, 702 cm^{-1} .

1.3.2.5. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-4,5,6-trihidroxi-1-(2-hidroxietil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**38**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona (**28**) (101 mg, 0.180 mmol) en THF (5 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL⁷⁶ (1.0 M en tolueno, 0.20 mL, 0.198 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, se añadió a, 0 °C, DIBAL (1.0 M en tolueno, 0.40 mL, 0.396 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas más. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (5 mL) y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (5 mL) y, a 0 °C, se añadió NaBH₄⁷⁷ (9 mg, 0.227 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 40 min. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, H₂O (5 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-4,5,6-trihidroxi-1-(2-hidroxietil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**38**) (40 mg, rto. 40%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.32 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.30 (5H, m, Ph), 5.94 (1H, *s*_{ancho}, NH), 4.84 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.81 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.49-4.43 (1H, m, H-3), 4.40-4.35 (1H, m, H-2), 4.16-4.07 (1H, m,

⁷⁶ Ver: Referencia 41.

⁷⁷ Ver: Referencia 39.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.5, 128.6, 128.4, 128.3, 120.3 (CN), 77.1, 73.1 (C-2 y C-3), 67.3 (C-4), 63.8 (C-1), 58.0 (CH₂CH₂OH), 34.6 (CH₂CH₂OH), 29.7 (C-5), 29.4 (C-6), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 14.0, 13.4, 13.3, 13.2.

IR (film): ν 3436, 3027, 2945, 2890, 2868, 2236, 1464, 1388, 1248, 1142, 1065, 1008, 918, 885, 830, 733 cm^{-1} .

CC(C)(C)[Si](C)(C)OC1C(C(C)(C)C)OC(=O)N1C#CC2(C)C(C(C)(C)C)OC(C)(C)C2
 $\xrightarrow[\text{ii) NaBH}_4, \text{EtOH}, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}]{\text{i) DIBAL, THF}, 0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}}$
CC(C)(C)[Si](C)(C)OC1C(C(C)(C)C)OC(=O)N1C#CC2(C)C(C(C)(C)C)OC(C)(C)C2

14 \longrightarrow 3

⁷⁸ Ver: Referencia 41.

Seguidamente, se añadió, a 0 °C, H₂O (4 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 4mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (5 mL). A continuación, se añadió, a 0 °C, NaBH₄⁷⁹ (7 mg, 0.167 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadió, a 0 °C, NaBH₄ (7 mg, 0.167 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, NaBH₄ (14 mg, 0.334 mmol) dos veces más y se agitó a temperatura ambiente, durante 18 horas cada vez. A continuación, se añadió, a temperatura ambiente, H₂O (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 3mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 7:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-2,3-dihidroxi-1-(2-hidroxietil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**3**) (21 mg, rto. 21%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.43 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

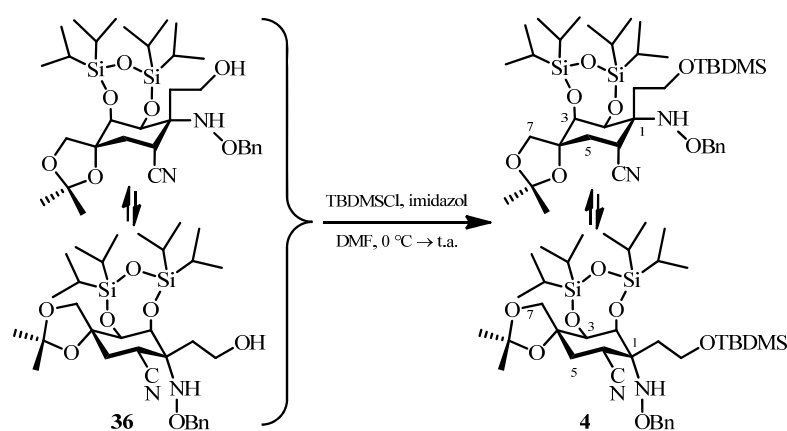
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.29 (5H, m, Ph), 5.97 (1H, *s*_{ancho}, NH), 4.88 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.82 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.43 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-3), 4.31 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-2), 4.15 (1H, dt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, H-4), 3.69-3.62 (2H, m, CH₂CH₂OH), 3.43 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-6), 3.12 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, OH), 2.38 (1H, dt, *J* = 16.0, 4.3 Hz, CH₂CH₂OH), 2.12 (1H, ddd, *J* = 13.8, 11.9, 3.4 Hz, H-5), 1.96 (1H, dt, *J* = 16.0, 7.0 Hz, CH₂CH₂OH), 1.85 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, H-5'), 1.11-0.98 (28H, m, TIPDS), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃).

⁷⁹ Ver: Referencia 39.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 136.7, 128.5, 128.3, 128.1, 120.5 (CN), 77.0, 74.6 (C-3), 73.1 (C-2), 68.2 (C-4), 63.9 (C-1), 58.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 34.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 30.5 (C-6), 28.7 (C-5), 26.1, 18.3, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 14.3, 13.5, 13.3, 13.1, -4.2, -4.9.

LRMS (API-ES $^+$): m/z 679 (M+H) $^+$, 701 (M+Na) $^+$.

1.3.2.7. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-1-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (4)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**36**) (73 mg, 0.115 mmol) e imidazol (16 mg, 0.230 mmol) en DMF (3 mL) se adicionó, a 0 °C, una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (43 mg, 0.2303 mmol) en DMF (1 mL).⁸⁰ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, H₂O (4 mL) y AcOEt (4 mL). Se separaron las fases

⁸⁰ Ver. Referencia 45.

en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3×3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO_4 sat. (2×6 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (1×6 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-1-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**4**) (77 mg, rto. 90%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.51$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

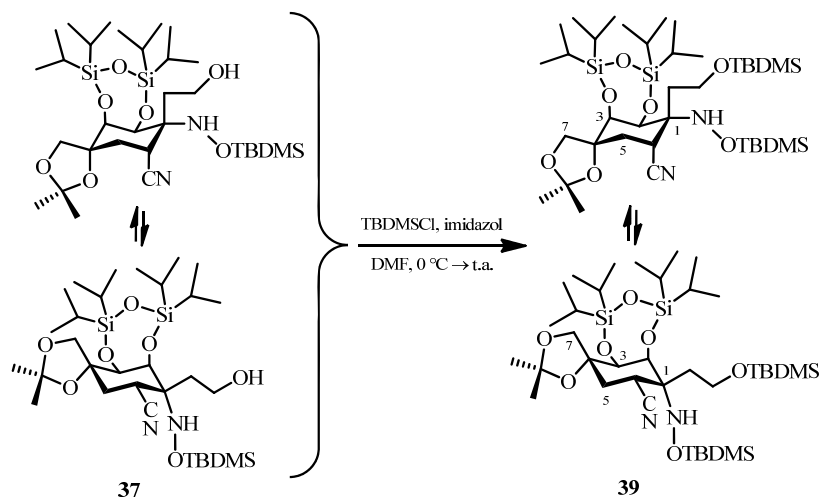
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.27 (5H, m, Ph), 5.87 (1H, s_{ancho} , NH), 4.79 (2H, s, OCH_2Ph), 4.49 (1H, s_{ancho} , H-2 o H-3), 4.48 (1H, s_{ancho} , H-3 o H-2), 4.08 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7), 3.95-3.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 3.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.0$ Hz, H-7'), 3.20 (1H, s_{ancho} , H-6), 2.27-2.07 (3H, m, $2 \times \text{H-5 y CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 2.07-1.90 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.14-0.96 (28H, m, TIPDS), 0.84 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -0.01 (3H, s, SiCH_3), -0.02 (3H, s, SiCH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3):⁸¹ δ 137.5, 128.6, 128.4, 128.0, 125.7 (CN), 82.5 (C-4), 73.8 (C-2 y C-3), 76.7, 63.5 (C-1), 59.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 35.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$), 30.8 (C-6 o C-5), 27.9 (C-5 o C-6), 26.6, 26.1, 18.4, 18.0, 17.9, 17.7, 17.6, 17.4, 13.3, 14.2, 13.8, -5.3, -5.4.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 749 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 771 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

⁸¹ En el espectro de ^{13}C -RMN, no se observó ninguna señal adicional que se pueda asignar a los carbonos C-7 y $\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Además, la señal que aparece a 26.1 ppm fue asignada al carbono de uno de los metilos del grupo isopropilideno y a los tres carbonos metílicos del grupo *terc*-butilo.

1.3.2.8 Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]amino}-1-{2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]etil}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (39)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]amino}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**37**) (47 mg, 0.071 mmol) e imidazol (11 mg, 0.157 mmol) en DMF (1.4 mL) se adicionó, a 0 °C, una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (29 mg, 0.157 mmol) en DMF (0.6 mL).⁸² La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, H₂O (2 mL) y AcOEt (2 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (2 × 7 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (1 × 7 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄

⁸² Ver: Referencia 45.

anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 15:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]amino}-1-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**39**) (54 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

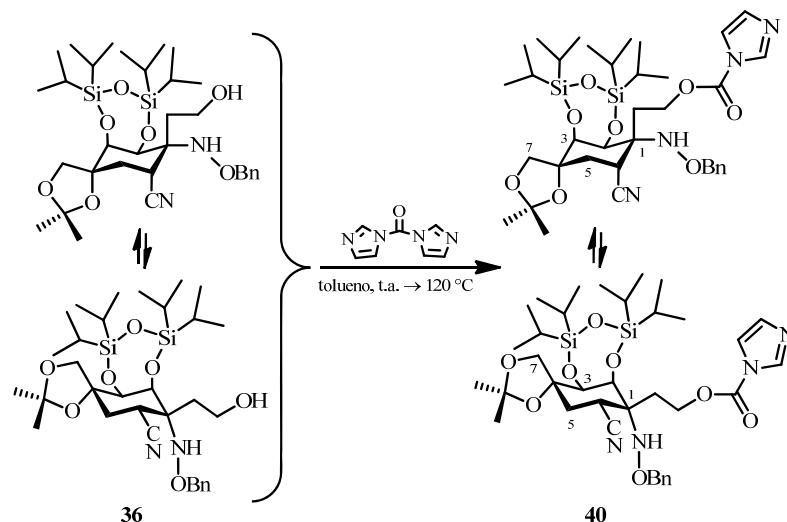
R_f = 0.43 (TLC, hexano/AcOEt, 10:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.35 (1H, *S*_{ancho}, NH), 4.39 (2H, *S*_{ancho}, H-2 y H-3), 4.08 (1H, *parte A sist. AB*, J = 9.0 Hz, H-7), 3.97-3.85 (2H, m, CH₂CH₂OTBDMS), 3.71 (1H, *parte B sist. AB*, J = 9.0 Hz, H-7'), 3.14 (1H, *S*_{ancho}, H-6), 2.26 (1H, dt, J = 14.2, 7.0 Hz, CH₂CH₂OTBDMS), 2.15 (1H, dd, J = 13.8, 4.4 Hz, H-5), 2.11-1.94 (2H, m, CH₂CH₂OTBDMS y H-5'), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.07-1.04 (28H, m, TIPDS), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.20 (3H, s, SiCH₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃):⁸³ δ 120.4 (CN), 82.2 (C4), 63.9 (C-1), 59.4 (CH₂CH₂OTBDMS), 30.4 (C-6 o C-5), 29.6 (C-5 o C-6), 26.4, 26.2, 25.9, 18.2, 18.0, 17.8, 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 14.0, 13.6, -5.3, -5.4, -5.5, -5.6.

⁸³ En el espectro de ¹³C-RMN monodimensional, aparecen tres señales muy ensanchadas a un desplazamiento δ 109.4, 74.4 y 72.6 ppm que se asignaron al carbono C(CH₃)₂ y a los carbonos C-3 y C-2 respectivamente. Por otro lado, en dicho espectro no aparece ninguna señal adicional que se pueda asignar al carbono C-7 y al carbono CH₂CH₂OTBDMS.

1.3.2.9. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-[(1*H*-imidazol-1-il)carbonil]oxi)etil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (40)



Sobre una mezcla de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**36**) (63 mg, 0.099 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (19 mg, 0.119 mmol) se adicionó, a temperatura ambiente, tolueno (4 mL).⁸⁴ La disolución se calentó a 120 °C durante 5.5 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-

⁸⁴ (a) Como ejemplo de formación de imidazolilcarbamatos en presencia de grupos NH impedidos, ver: Burnett, C. A.; Xie, J.; Quijano, J.; Shen, Z.; Hunter, F.; Bur, M.; Li, K. C. P.; Danthi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3763-3771; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Moss, N. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2841-2856. (b) Como ejemplo de formación de carbamatos cíclicos a partir de aminoalcoholes, ver: Figueiredo, R. M.; Fröhlich, R.; Christmann, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4147-4157.

ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-(2-[[*(1H*-imidazol-1-il)carbonil]oxi}etil)-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**40**) (67 mg, rto. 93%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.26 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

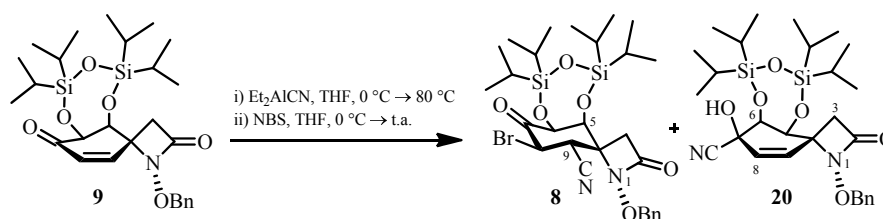
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (1H, t, J = 0.7 Hz, Imd), 7.47-7.27 (6H, m Imd y Ph), 7.04 (1H, dd, J = 1.4, 0.7 Hz, Imd), 5.86 (1H, s_{ancho} , NH), 4.86 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.6 Hz, OCH_2Ph), 4.80 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.6 Hz, OCH_2Ph), 4.72-4.56 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOImd}$), 4.54 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-2 o H-3), 4.32 (1H, s_{ancho} , H-3 o H-2), 4.10 (1H, *parte A sist. AB*, J = 9.0 Hz, H-7), 3.74 (1H, *parte B sist. AB*, J = 9.0 Hz, H-7'), 3.31 (1H, s_{ancho} , H-6), 2.49-2.31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOImd}$), 2.14-2.09 (2H, m, H-5), 1.51 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.12-0.92 (28H, m, TIPDS).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 617 ($\text{M}-111$)⁺, 729 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 751 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

2. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DIOXADAMANÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA B

2.1. Introducción del futuro carbono C-4 y posterior funcionalización de la posición C-5 de la TTX

2.1.1. Reacción de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) y Et₂AlCN y NBS

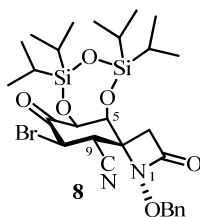


Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (400 mg, 0.752 mmol) en THF (6 mL) se adicionó, a 0 °C, cianuro de dietilaluminio (1.0 M en tolueno, 0.90 mL, 0.902 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó NBS (147 mg, 0.827 mmol).⁸⁵ La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituroó con Et₂O, se filtró en placa filtrante n° 3 a través de *celita* con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]no-

⁸⁵ Como ejemplo de cianobromación de cetonas cíclicas α,β-insaturadas, ver: Ihara, M.; Katsumata, A.; Egashira, M.; Suzuki, S.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5560-5566.

nano-2,7-diona (**8**),⁸⁶ como producto mayoritario y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**) (393 mg), como un aceite rosáceo.⁸⁷

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-1-(Benciloxi)-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**8**)**



$R_f = 0.50$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):⁸⁸ δ 7.50-7.42 (5H, m, Ph), 5.31 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 5.19 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ph), 5.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-6), 4.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5), 4.22 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-8), 3.89 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-9), 3.06 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.5$ Hz, H-3), 2.86 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.5$ Hz, H-3'), 1.14-0.98 (28H, m, TIPDS).

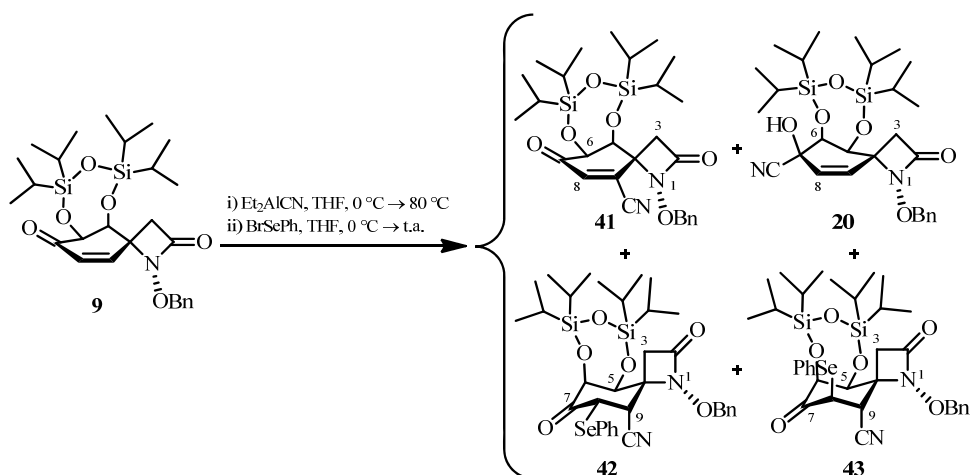
LRMS (API-ES⁺): m/z 639 (M+H)⁺, 661 (M+Na)⁺.

⁸⁶ Cuando la bromo- β -lactama **8** se intentó purificar por cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria, se observó que el producto descompone a productos más polares no identificados.

⁸⁷ En la reacción se obtuvo, una mezcla de la bromo- β -lactama **8** y la cianhidrina **20** en proporción (4:1) Esta proporción se obtuvo midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 2.86 y 2.43 ppm respectivamente.

⁸⁸ En la descripción del espectro de ¹H-RMN, se han omitido las señales correspondientes a la cianhidrina **20** para mayor simplicidad. Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de la cianhidrina **20**, véase la página 488.

2.1.2. Reacción de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (9) y Et₂AlCN y BrSePh

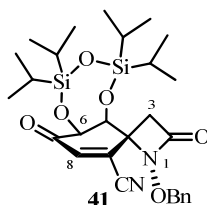


Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (300 mg, 0.564 mmol) en THF (5 mL) se adicionó, a 0 °C, cianuro de dietilaluminio (1.0 M en tolueno, 0.68 mL, 0.677 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó bromuro de fenilselenio (204 mg, 0.846 mmol).⁸⁹ La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo, a la mezcla de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 15:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**) (79 mg, rto. 25%) como un sólido amarillo, *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*)-1-

⁸⁹ Como ejemplo de adición de electrófilos en posición α a una cianocetona α,β-insaturada, ver el apartado 2.1.1. de la presente sección.

(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**42**) y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**43**)⁹⁰ (123 mg, rto. 30%) en proporción (1:2) respectivamente,⁹¹ como un aceite naranja y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**)⁹² (112 mg, rto. 36%), como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(Benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**)**



P.f.: 115-118 °C.

***R*_f** = 0.41 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.35 (5H, m, Ph), 6.19 (1H, s, H-8), 5.09 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.92 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.89 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-6), 4.50 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-5), 3.14 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.8 Hz, H-3), 3.05 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.8 Hz,

⁹⁰ Las seleno-β-lactamas **42** y **43** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas.

⁹¹ La proporción de las seleno-β-lactamas **43** y **42** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 2.78 y 2.41 ppm, respectivamente.

⁹² Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de la cianhidrina **20**, véase la página 488.

H-3'), 1.11-1.03 (22H, m, TIPDS), 0.96-0.93 (3H, m, TIPDS), 0.91-0.88 (3H, m, TIPDS).

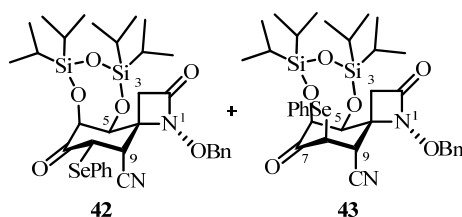
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 192.0 (C-7), 164.3 (C-2), 138.1 (C-8), 134.7, 129.7, 129.5, 129.1, 127.6 (C-9), 114.4 (CN), 79.9, 77.2 (C-6), 74.8 (C-5), 65.2 (C-4), 42.6 (C-3), 17.4, 17.3, 17.2, 17.0, 16.8, 16.6, 14.0, 13.5, 13.3, 12.4.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 557 (M+H)⁺, 579 (M+Na)⁺, 1135 (2M+Na)⁺.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₂₈H₄₁N₂O₆Si₂ (M+H)⁺ 557.2503; encontrado 557.2508.

IR (KBr): ν 3436, 2946, 2890, 2868, 2255, 1799, 1697, 1462, 1372, 1262, 1160, 1105, 1053, 1009, 994, 968, 932, 886, 841, 790, 753, 699 cm⁻¹.

Mezcla de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (42) y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (43)



R_f = 0.31 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

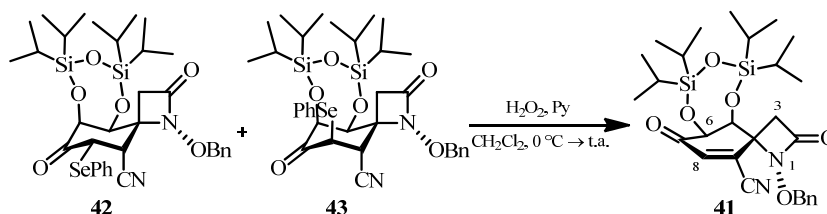
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): ⁹³ δ 7.76 (2H (43), dm, *J* = 6.9 Hz, SePh), 7.64 (2H (42), dm, *J* = 7.9 Hz, SePh), 7.44-7.32 (8H (42) y (8H) (43), m, SePh y Ph), 5.30 (1H (43), *parte A* sist. AB, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph), 5.29 (1H (42), *parte A* sist. B, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph), 5.21 (1H (42), *parte B* sist. B, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ph), 5.09

⁹³ En el espectro de ¹H-RMN, no se observaron las señales asignables a los protones unidos directamente al carbono C-8 de las seleno-β-lactamas 42 y 43.

(1H (**43**), *parte B sist. AB*, $J = 10.7$ Hz, OCH₂Ph), 5.06 (1H (**43**), d, $J = 2.4$ Hz, H-5 o H-6), 4.97 (1H (**42**), d, $J = 3.2$ Hz, H-5 o H-6), 4.62 (1H (**42**), d, $J = 3.2$ Hz, H-6 o H-5), 4.34 (1H (**43**), d, $J = 2.4$ Hz, H-6 o H-5), 3.57 (1H (**43**), d, $J = 3.8$ Hz, H-9), 3.43 (1H (**42**), d, $J = 5.5$ Hz, H-9), 3.19 (1H (**42**), *parte A sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3), 3.02 (1H (**43**), *parte A sist. AB*, $J = 14.5$ Hz, H-3), 2.78 (1H (**43**), *parte B sist. AB*, $J = 14.5$, H-3'), 2.41 (1H (**42**), *parte B sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3'), 1.16-0.89 (28H (**42**) y 28H (**43**), m, TIPDS).

LRMS (API-ES⁺): m/z 715 (M+H)⁺, 737 (M+Na)⁺ 1451 (2M+Na)⁺.

2.1.3. Reacción de una mezcla de las seleno-β-lactamas **42** y **43** y H₂O₂ y piridina



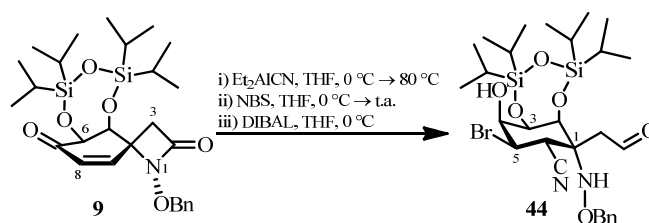
Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**42**) y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-8-(fenilselanil)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona (**43**) (108 mg, 0.151 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añade, a 0 °C, piridina (24 μL, 0.302 mmol) y H₂O₂⁹⁴ (33% en H₂O, 31 μL, 0.302 mmol).⁹⁵ La disolución se agitó a 0 °C durante 20 min. Pasado ese

⁹⁴ Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 174-178.

⁹⁵ Como ejemplo de oxidación de selenoderivados con H₂O₂ empleando este procedimiento experimental, ver: (a) Nishiyama, H.; Narimatsu, S.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5289-5292; (b) Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16767-16782.

tiempo, se añadió H₂O (2 mL) y AcOEt (2mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 10% (1 × 1 mL) y H₂O (2 × 1mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**) (40 mg, rto. 48%) como un sólido amarillo.⁹⁶

2.2. Apertura reductora de la función β-lactama. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-5-bromo-6-ciano-2,3,4-trihidroxi-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**44**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (2.000 g, 3.760 mmol) en THF (30 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₂AlCN (1.0 M en tolueno, 4.51 mL, 4.512 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó NBS (1.003 g, 5.640 mmol).⁹⁷ La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituroó con Et₂O, se filtró en placa filtrante n° 3 a través de *celita* con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo

⁹⁶ Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de la cianociclohexenona **41**, véanse las páginas 532-533.

⁹⁷ Ver: Referencia 85.

se disolvió en THF (50 mL). Sobre la disolución se adicionó, a 0 °C, DIBAL⁹⁸ (15.04 mL, 15.040 mmol).^{99,100} La disolución se agitó a 0 °C durante 6 min. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, AcOEt (50 mL) y se agitó a 0 °C durante 10 min. A continuación, se añadió NaCl sat. (50 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron en placa filtrante nº 3 a través de *celita* con AcOEt. La fase orgánica obtenida se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-5-bromo-6-ciano-2,3,4-trihidroxi-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohexano (**44**) (866 mg, rto. 36%) como un sólido blanco.¹⁰¹

P.f.: 100-101 °C.

R_f = 0.49 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, CH₂CHO), 7.40-7.32 (5H, m, Ph), 6.07 (1H, s, NH), 4.78 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.68 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.50 (1H, dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, H-2), 4.36 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, H-5), 4.16 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-3), 4.15 (1H, ddd, *J* = 4.5, 3.0, 2.5 Hz, H-4), 3.54 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H-6), 3.50 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 18.5 Hz, CH₂CHO), 2.92 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, (C-4)-OH), 2.87 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 18.5 Hz, CH₂CHO), 1.08-1.02 (25H, m, TIPDS), 0.79 (3H, d, *J* = 7.6 Hz, TIPDS).

⁹⁸ Ver: Referencia 41.

⁹⁹ Ver: Referencia 42 y 63.

¹⁰⁰ Cuando se adicionó NaBH₄ en lugar de DIBAL, se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), un aceite incoloro como mezcla de dos compuestos de estructura desconocida, isómeros de las 7-*epi*-hidroxi-β-lactamas **22** y **28**.

¹⁰¹ En algunas ocasiones, se obtuvo como producto secundario de la reacción la cianociclohexenona **41**, con rendimientos inferiores en todos los casos al 11% respecto de la ciclohexenona **9** de partida.

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 199.4 (CH_2CHO), 136.3, 128.8, 128.5, 128.3, 118.3 (CN), 76.7, 73.2 (C-4), 72.5 (C-2), 71.3 (C-3), 66.2 (C-1), 47.6 (C-5), 43.7 (CH_2CHO), 36.4 (C-6), 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 17.0, 13.9, 13.4, 13.0, 12.5.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 643 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 665 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

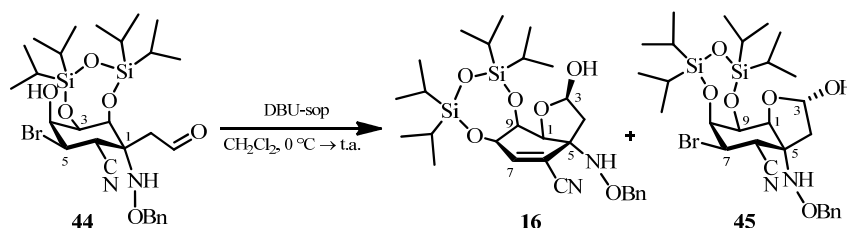
HRMS (*ESI*⁺): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 643.2057; encontrado 643.2041.

IR (KBr): ν 3523, 2946, 2867, 2246, 1720, 1464, 1388, 1248, 1162, 1014, 885, 754, 698 cm^{-1} .

2.3. Preparación y reactividad de las estructuras bicíclicas trioxadisililepano[4.3.0]noneno

2.3.1. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16)

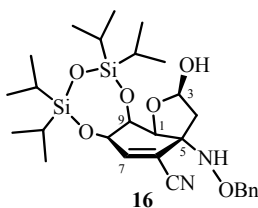
Método A



Sobre una mezcla de *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-1-[(benciloxi)amino]-5-bromo-6-ciano-2,3,4-trihidroxi-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisi-

loxano-1,3-diil)ciclohexano (**44**) (299 mg, 0.482 mmol) y DBU soportada¹⁰² (1.15 mmol/g, 838 mg, 0.963 mmol) se adicionó, a 0 °C, CH₂Cl₂ (10 mL).^{103,104} La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 horas. Pasado ese tiempo, la suspensión se filtró a vacío en un embudo Büchner con AcOEt. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**)¹⁰⁵ (128 mg, rto. 48%) como un sólido blanco y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-7-bromo-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonano (**45**) (46 mg, rto. 15%) como un aceite incoloro.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**)**



¹⁰² Cuando se empleó DBU no soportada, en el posterior tratamiento de la reacción se formaron emulsiones difíciles de extraer y los rendimientos oscilaron entre el 18 y el 58 % dependiendo de la eficacia de la extracción realizada.

¹⁰³ (a) Como ejemplo de formación de hemiacetales a partir de hidroxialdehídos en medio básico, ver: Choi, J. K.; Ha, D. C.; Hart, D. J.; Lee, C. S.; Ramesh, S.; Wu, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 279-290. (b) Como ejemplo de isomerización del grupo protector TIPDS en medio ácido, ver: Ziegler, T.; Dettmann, R.; Bien, F.; Jurisch, C. *Trends Org. Chem.* **1997**, *6*, 91-100.

¹⁰⁴ Como ejemplo de eliminación de HBr en β-bromocianos, ver: (a) Matsumoto, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4367-4369; (b) Dowd, P.; Kaufman, C.; Kaufman, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 882-885.

¹⁰⁵ En algunas ocasiones se obtuvo el hemiacetal **16** como único producto de la reacción con rendimientos que llegaron hasta el 63%.

Pf.: 148-149 °C.

R_f = 0.30 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.29 (5H, m, Ph), 6.54 (1H, t, J = 1.9 Hz, H-7), 5.87 (1H, s_{ancho} , NH), 5.48 (1H, dd, J = 9.0, 5.4 Hz, H-3), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH_2Ph), 4.66 (1H, dd, J = 2.4, 1.9 Hz, H-8), 4.65 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-1), 4.43 (1H, ddd, J = 3.0, 2.4, 1.9 Hz, H-9), 3.68 (1H, d, J = 9.0 Hz, (C-3)-OH), 2.47 (1H, dd, J = 13.4, 5.4 Hz, H-4), 1.81 (1H, d, J = 13.4 Hz, H-4'), 1.10-1.01 (28H, m, TIPDS).

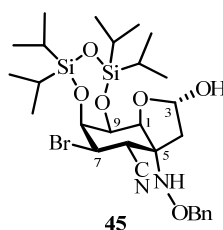
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 148.6 (C-7), 136.5, 128.6, 128.4, 128.3, 116.2 (CN), 113.5 (C-6), 99.3 (C-3), 79.1 (C-1), 77.4, 73.4 (C-9), 72.2 (C-8), 67.4 (C-5), 42.4 (C-4), 17.4, 17.4, 17.2, 17.2, 17.0, 17.0, 17.0, 14.0, 13.6, 12.9, 12.4.

LRMS (API-ES^+): m/z 543 ($\text{M}-17$) $^+$, 583 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2$ ($\text{M}-17+\text{H}$) $^+$ 543.2711; encontrado 543.2710.

IR (KBr): ν 3448, 3275, 2946, 2867, 2233, 1639, 1462, 1363, 1246, 1189, 1141, 1070, 1011, 884, 803, 695, 619 cm^{-1} .

***rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-7-bromo-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicciclo [4.3.0]nonano (45)**



R_f = 0.20 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.31 (5H, m, Ph), 5.87 (1H, s_{ancho}, NH), 5.47 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, H-3), 4.77 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.62 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, H-7), 4.39 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, H-8), 4.38 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.05 (1H, dd, *J* = 3.5, 2.5 Hz, H-9), 3.61 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H-6), 2.66 (1H, s_{ancho}, (C-3)-OH), 2.31 (1H, dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, H-4), 2.03 (1H, dd, *J* = 14.2, 2.8 Hz, H-4'), 1.13-0.98 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 136.3, 128.8, 128.7, 128.6, 118.2 (CN), 95.7 (C-3), 79.2 (C-1), 77.2, 73.4 (C-8), 72.7 (C-9), 69.2 (C-5), 48.6 (C-7), 44.0 (C-4), 41.3 (C-6), 17.4, 17.3, 17.2, 17.0, 14.0, 13.7, 13.1, 13.0, 12.8, 12.6.

¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 7.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, Ph), 7.22-7.03 (4H, m, Ph), 5.44 (1H, s_{ancho}, NH), 4.79 (1H, dd, *J* = 5.7, 3.0 Hz, H-3), 4.52 (1H, dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, H-7), 4.38 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.29 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.21 (1H, dd, *J* = 3.7, 0.9 Hz, H-1), 4.18 (1H, dt, *J* = 2.6, 0.9 Hz, H-8), 3.89 (1H, dd, *J* = 3.7, 2.6 Hz, H-9), 3.40 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H-6), 1.82 (1H, s_{ancho}, (C-3)-OH), 1.77 (1H, dd, *J* = 14.2, 5.7 Hz, H-4), 1.59 (1H, dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, H-4'), 1.24-1.02 (28H, m, TIPDS).

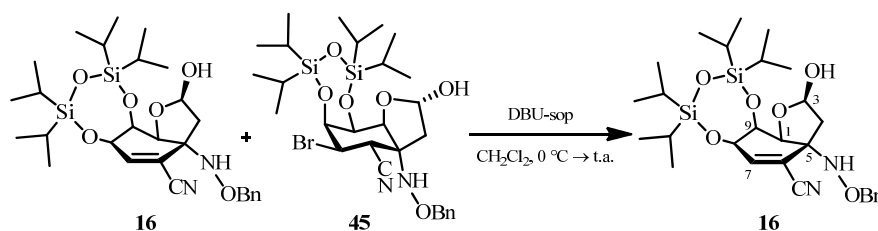
¹³C-RMN (100 MHz, C₆D₆): δ 137.0, 129.1, 128.8, 128.1, 127.9, 118.3 (CN), 95.8 (C-3), 79.6 (C-1), 77.0, 74.1 (C-8), 73.2 (C-9), 69.4 (C-5), 49.6 (C-7), 44.0 (C-4), 41.3 (C-6), 18.0, 17.9, 17.8, 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 14.6, 14.2, 13.5, 13.3, 13.1.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 561 (M-81)⁺, 625 (M-17)⁺, 665 (M+Na)⁺.

HRMS (*ESI*⁺): *m/z* calculado para C₂₈H₄₅BrN₂NaO₆Si₂ (M+Na)⁺ 665.1877; encontrado 665.1877.

IR (film): ν 3437, 2945, 2890, 2868, 2248, 1740, 1464, 1387, 1366, 1196, 1162, 1126, 1061, 1013, 886, 699 cm⁻¹.

Método B



Sobre una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-7-bromo-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]nonano (**45**) (1:1)¹⁰⁶ (121 mg, 0.188 mmol) y DBU-soportada (1.15 mmol/g, 164 mg, 0.188 mmol) se añadió, a 0 °C, CH₂Cl₂ (3.5 mL).¹⁰⁷ La suspensión se agitó, a temperatura ambiente, durante 17.5 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, DBU-soportada (1.15 mmol/g, 5 mg, 0.034 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días más. A continuación, la suspensión se filtró a vacío en un embudo Büchner con AcOEt. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**)¹⁰⁸ (150 mg)¹⁰⁹ como aceite incoloro.

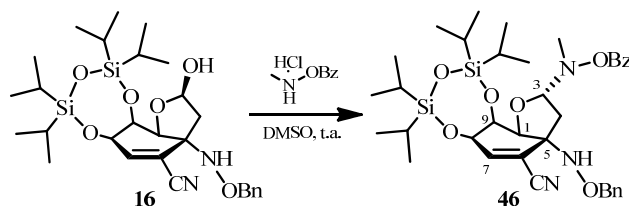
¹⁰⁶ A efectos de cálculos estequiométricos de la reacción, toda la masa se consideró como si fuese bromohemiacetal **45**.

¹⁰⁷ Ver: Referencia 104.

¹⁰⁸ Para una revisión de todos los datos espectroscópicos del hemiacetal **16**, véanse las páginas 538-539.

¹⁰⁹ El crudo de reacción no se purificó por cromatografía en columna y se utilizó en la siguiente reacción.

2.3.2. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo [4.3.0]non-6-eno (16**) y clorhidrato de *O*-benzoil-*N*-metilhidroxilamina**



Sobre una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo [4.3.0]non-6-eno (**16**) (70 mg, 0.125 mmol) y clorhidrato de *O*-benzoil-*N*-metil-*N*-hidroxilamina¹¹⁰ (48 mg, 0.250 mmol)¹¹¹ se añadió, a temperatura ambiente, DMSO (1.5 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. Pasado ese tiempo, se añadió AcOEt (4 mL). La mezcla se lavó con NaCl sat. (2 × 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3-[benzoiloxi(metil)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**46**) (41 mg, rto. 47%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.47$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹¹⁰ Como ejemplo de la utilización de clorhidrato de *O*-benzoil-*N*-metilhidroxilamina como método general para la α -aciloxilación de compuestos carbonílicos, ver: Beshara, C. S.; Hall, A.; Jenkins, R. L.; Jones, K. L.; Jones, T. C.; Killeen, N. M.; Taylor, P. H.; Thomas, S. P.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5729-5732.

¹¹¹ Como ejemplo de sustitución de un OH hemiacetalico, ver: Sizun, G.; Griffon, J. F.; Griffe, L.; Dukhan, D.; Storer, R.; Sommadossi, J. P.; Loi, A. G.; Nusi, C.; Podessu, B.; Cadeddu, A.; Fanti, M.; Boscu, N.; Bassetti, F.; Liuzzi, M.; Gosselin, G. *Nucleic Acids Symposium Series* **2008**, 52, 611-612.

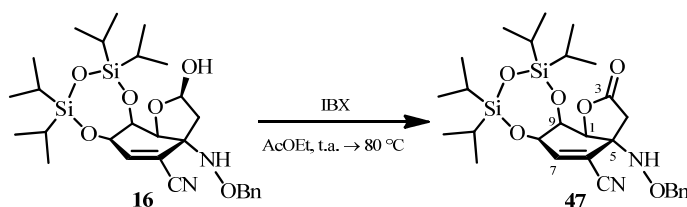
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, OBz), 7.58 (1H, tt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, OBz), 7.43 (2H, dd, *J* = 8.2, 7.8 Hz, OBz), 7.34-7.23 (5H, m, Ph), 6.64 (1H, *s*_{ancho}, NH), 6.51 (1H, dd, *J* = 1.9, 1.6 Hz, H-7), 5.07 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, H-3), 4.73 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-1), 4.69 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.64 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.64 (1H, dd, *J* = 2.3, 1.9 Hz, H-8), 4.50 (1H, ddd, *J* = 3.1, 2.3, 1.6 Hz, H-9), 2.88 (3H, s, NCH₃), 2.50 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, H-4), 1.97 (1H, dd, *J* = 14.0, 2.7 Hz, H-4'), 1.11-0.99 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.8, 148.1 (C-7), 137.2, 133.4, 129.6, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 116.9 (CN), 114.9 (C-6), 96.5 (C-3), 79.4 (C-1), 77.2, 74.7 (C-9), 72.2 (C-8), 67.3 (C-5), 41.7, 38.4 (C-4), 17.5, 17.4, 17.2, 17.1, 17.0, 14.0, 13.6, 13.0, 12.6.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 543 (M-150)⁺, 694 (M+H)⁺, 716 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3218, 2945, 2868, 2225, 1747, 1602, 1464.2, 1386, 1365, 1258, 1156, 1062.6, 1010, 886, 755, 707 cm⁻¹.

2.3.3. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) e IBX



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) (83 mg, 0.148 mmol) en AcOEt (4 mL) se adicionó,

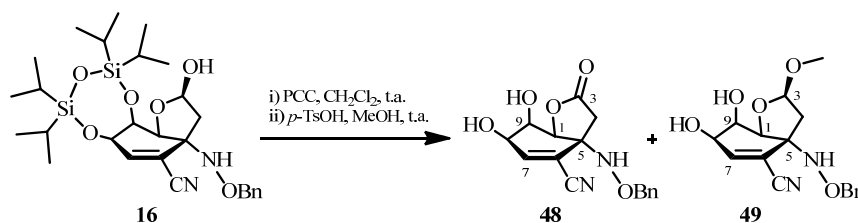
a temperatura ambiente, IBX¹¹² (50 mg, 0.177 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C durante 15 min. Seguidamente, se filtró en placa filtrante nº 3 a través de *celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetra-isopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**47**) (11 mg, rto. 13%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.34$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.35 (5H, m, Ph), 6.65 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-7), 5.72 (1H, s_{anchoro} , NH), 5.17 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.95 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.71-4.69 (1H, m, H-1), 4.59 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-8), 4.54-4.49 (1H, m, H-9), 3.18 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 15.6$ Hz, H-4), 2.43 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 15.6$ Hz, H-4'), 1.12-0.97 (28H, m, TIPDS).

LRMS (API-ES⁺): m/z 559 (M+H)⁺, 581 (M+Na)⁺.

2.3.4. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) y PCC y *p*-TsOH

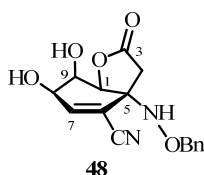


Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxa-

¹¹² Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

biciclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) (80 mg, 0.142 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, PCC¹¹³ (31 mg, 0.142 mmol).¹¹⁴ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró en columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadió MeOH (5 mL) y a temperatura ambiente, una cantidad catalítica de *p*-TsOH¹¹⁵ (0.3 mg, 0.001 mmol).¹¹⁶ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida.¹¹⁷ El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**48**) (7 mg, rto. 16%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (7 mg, rto. 15%) como un aceite incoloro.

***rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**48**)**



¹¹³ Burke, S. D.; Danheier, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 323-330.

¹¹⁴ Como ejemplo de oxidación de hemiacetales cíclicos a lactonas, ver: Shimizu, H.; Onitsuka, S.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396-5413.

¹¹⁵ Ver: Referencia 54.

¹¹⁶ Como ejemplo de desprotección del grupo TIPDS en medio ácido, ver: Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C.; Smal, E.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1651-1656.

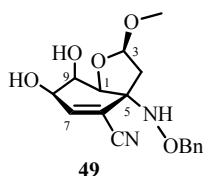
¹¹⁷ En este momento, se hizo un espectro de LMRS (*API-ES*⁺) y se observaron los picos 543 (*M*-17)⁺ y 583 (*M*+Na)⁺ del hemiacetal **16** y 559 (*M*+H)⁺ y 581 (*M*+Na)⁺ de la aminolactona **47** que explican la posterior formación de los compuestos **48** y **49** en las condiciones ensayadas.

$R_f = 0.50$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.28 (5H, m, Ph), 6.64 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-7), 5.42 (1H, Sancho , NH), 4.76 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.65 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-1), 4.39 (1H, dd, $J = 2.9, 1.7$ Hz, H-8), 4.37-4.33 (1H, m, H-9), 2.88 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 17.7$ Hz, H-4), 2.31 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 17.7$ Hz, H-4'), 2.10 (2H, Sancho , OH).

LRMS (API-ES^+): m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 339 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 655 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (49)**



$R_f = 0.49$ (TLC, AcOEt).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.26 (5H, m, Ph), 6.66 (1H, dd, $J = 2.7, 1.0$ Hz, H-7), 6.24 (1H, Sancho , NH), 5.10 (1H, dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, H-3), 4.72 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.68 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-1), 4.31 (1H, ddd, $J = 9.8, 3.0, 2.7$ Hz, H-8), 4.18 (1H, ddd, $J = 3.5, 3.0, 1.0$ Hz, H-9), 3.36 (3H, s, OCH_3), 2.70 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, (C-8)-OH), 2.52 (1H, Sancho , (C-9)-OH), 2.26 (1H, dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, H-4), 2.02 (1H, dd, $J = 13.9, 0.6$ Hz, H-4').

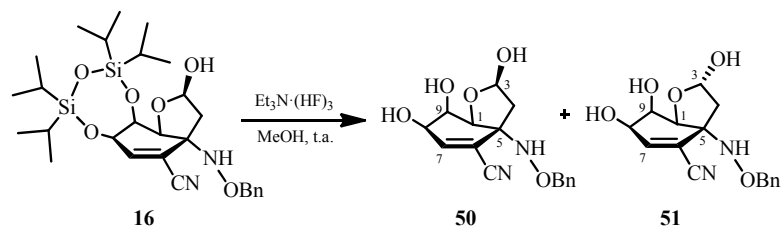
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 146.7 (C-7), 136.8, 128.6, 128.5, 128.2, 116.8 (CN), 116.5 (C-6), 104.6 (C-3), 80.1 (C-1), 77.4, 70.0 (C-9), 67.2 (C-8), 67.1 (C-5), 55.3, 41.8 (C-4).

LRMS (API-ES^+): m/z 301 ($\text{M}-31$) $^+$, 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 355 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $C_{17}H_{20}N_2NaO_5$ ($M+Na$) $^+$ 355.1270; encontrado 355.1268.

IR (film): ν 3437, 3030, 2930, 2225, 1639, 1458, 1365, 1122, 1095, 1034, 924, 753 cm^{-1} .

2.3.5. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (16) y $Et_3N \cdot (HF)_3$



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) (383 mg, 0.683 mmol) en MeOH (41 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, $Et_3N \cdot (HF)_3$ ¹¹⁸ (4.09 mL, 25.580 mmol).¹¹⁹ La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (41 mL) y AcOEt (41 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (7 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el

¹¹⁸ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 187-190.

¹¹⁹ (a) Como ejemplo de desprotección del grupo TIPDS, ver: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 356-360. (b) Como ejemplo de utilización de $Et_3N \cdot (HF)_3$ para la desprotección de silildervados, ver: Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P.; Douthreau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:5), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**)¹²⁰ en proporción (1.4:1)¹²¹ (216 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

R_f = 0.46 (TLC, AcOEt).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.27 (5H (**50**) y 5H, (**51**), m, Ph), 6.66 (1H (**51**), dd, J = 3.2, 1.2 Hz, H-7), 6.64 (1H (**50**), dd, J = 2.3, 1.3 Hz, H-7), 6.59 (1H (**50**) y 1H (**51**), s_{ancho} , NH), 5.65 (1H (**51**), dd, J = 5.8, 3.9 Hz, H-3), 5.55 (1H (**50**), d, J = 5.1 Hz, H-3), 4.78 (1H (**50**), *parte A sist. AB*, J = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.75 (1H (**51**), *parte A sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H (**50**), *parte B sist. AB*, J = 11.6 Hz, OCH₂Ph), 4.71 (1H (**51**), *parte B sist. AB*, J = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.60 (1H (**50**), d, J = 3.3 Hz, H-1), 4.48 (1H (**51**), d, J = 3.2 Hz, H-1), 4.37 (1H (**51**), t, J = 3.2 Hz, H-8), 4.34 (1H (**50**), dd, J = 3.3, 2.3 Hz, H-8), 4.19 (1H (**50**), dt, J = 3.3, 1.3 Hz, H-9), 4.13 (1H (**51**), dt, J = 3.2, 1.2 Hz, H-9), 2.73 (3H (**50**) y 3H (**51**), s_{ancho} , OH), 2.31 (1H (**50**), dd, J = 13.8, 5.1 Hz, H-4), 2.21 (1H (**51**), dd, J = 14.5, 5.8 Hz, H-4), 2.14 (1H (**51**), dd, J = 14.5, 3.9 Hz, H-4'), 1.94 (1H (**50**), d, J = 13.8 Hz, H-4').

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 147.3 (C-7, **50**), 146.2 (C-7, **51**), 136.6, 136.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 116.5 (CN, **50**), 116.4 (CN, **51**), 116.3 (C-6, **50**), 115.2 (C-6, **51**), 98.7 (C-3, **51**), 98.6 (C-3, **50**), 81.3 (C-1, **51**), 79.8 (C-1, **50**),

¹²⁰ Los 3-*epi*-aminohemiacetales **50** y **51** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas. La asignación de **50** y **51** fue realizada en base a las constantes de acoplamiento de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.57, 5.53, 2.32, 2.17, 2.11 y 1.91 y los picos de cruce de estas señales en el espectro de HMBC.

¹²¹ La proporción de los epímeros en la posición C-3 fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 2.11 y 1.91 ppm.

77.4, 77.2, 70.1 (C-9, **50**), 69.7 (C-9, **51**), 67.8 (C-5, **50**), 67.2 (C-5, **51**), 67.1 (C-8, **51**), 67.0 (C-8, **50**), 43.3 (C-4, **51**), 42.6 (C-4, **50**).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 301 (M-17)⁺, 319 (M+H)⁺, 341 (M+Na)⁺.

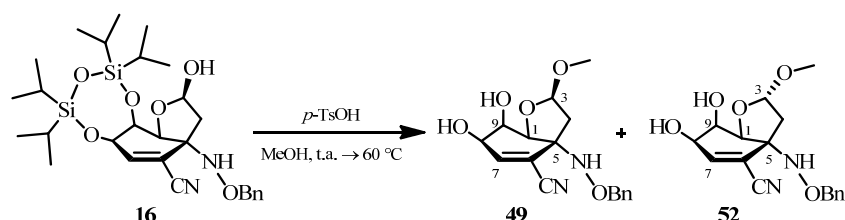
HRMS (*ESI*⁺): *m/z* calculado para C₁₆H₁₈N₂NaO₅ (M+Na)⁺ 341.1113; encontrado 341.1110.

IR (film): ν 3401, 2923, 2226, 1640, 1454, 1366, 1056, 1023, 892, 752, 699 cm⁻¹.

2.4. Preparación y reactividad de las estructuras bicíclicas metoxi [4.3.0]noneno

2.4.1. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**)

Método A

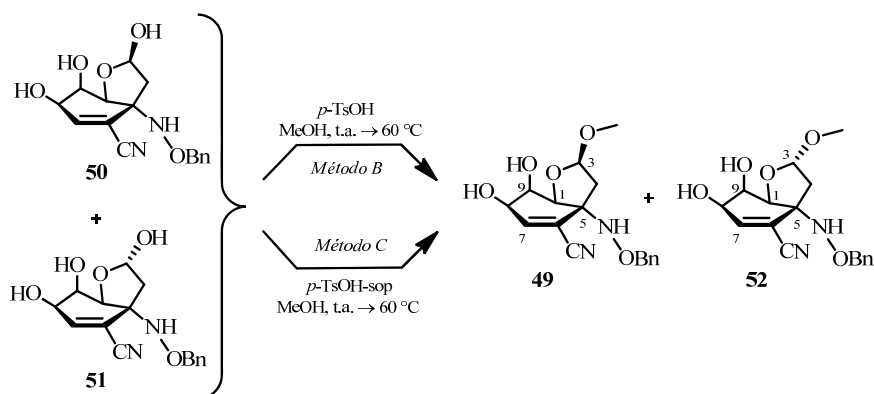


Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**16**) (92 mg, 0.164 mmol) en MeOH (7 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, una cantidad catalítica de *p*-TsOH¹²² (0.4 mg, 0.002 mmol).¹²³ La disolución se calentó a 60 °C durante 40.5 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión

¹²² Ver: Referencia 54.

¹²³ (a) Como ejemplo de epimerización de acetales mixtos en medio ácido, ver: Aav, R.; Kanger, T.; Pehk, T.; Lopp, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2007**, *56*, 3-13. (b) Como ejemplo de desprotección del grupo TIPDS en medio ácido, ver: Referencia 116.

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:2), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (41 mg, rto. 75%) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**) (9 mg, rto. 17%) ambos como un aceite incoloro.¹²⁴



Método B

Sobre una disolución de una mezcla *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**), en proporción (1.5:1)¹²⁵ (82 mg, 0.257 mmol) en MeOH (5.5 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, una cantidad catalítica de *p*-TsOH¹²⁶ (0.5 mg, 0.003 mmol).¹²⁷ La disolución se calentó a 60 °C durante 14 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el

¹²⁴ En las condiciones dadas, los rendimientos de reacción no se mantuvieron constantes y variaron desde el 75% hasta el 39% para el acetal mixto **49** y desde el 17% hasta el 15% para el acetal mixto **52**. El rendimiento bajó, especialmente, al aumentar la escala de la reacción.

¹²⁵ Ver: Referencia 121.

¹²⁶ Ver: Referencia 54.

¹²⁷ Ver: Referencia 123a.

disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:3), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (55 mg, rto. 64%) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**) (19 mg, rto. 22%) ambos como un aceite incoloro.

Método C

Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**) en proporción (1.5:1)¹²⁸ (164 mg, 0.515 mmol) en MeOH (11 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, *p*-TsOH soportado¹²⁹ (33 mg, 20% en peso).¹³⁰ La suspensión se calentó a 60 °C durante 24 horas. Pasado ese tiempo, la suspensión se filtró a vacío en placa filtrante n° 3 con AcOEt. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:2), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**)¹³¹ (109 mg, rto. 66%) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**) (45 mg, rto. 27%) ambos como un aceite incoloro.

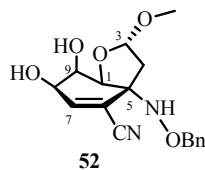
¹²⁸ Ver: Referencia 121.

¹²⁹ Ver: Referencia 54.

¹³⁰ Ver: Referencia 123a.

¹³¹ Para una revisión de los datos espectroscópicos del acetal mixto **49**, véanse las páginas 546-547.

***rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**)**



$R_f = 0.56$ (TLC, AcOEt).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.28 (5H, m, Ph), 6.64 (1H, dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, H-7), 5.45 (1H, s_{ancho} , NH), 5.16 (1H, t, $J = 4.9$ Hz, H-3), 4.75 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.71 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.51 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-1), 4.31 (1H, dm, $J = 10.6$ Hz, H-8), 4.12 (1H, s, H-9), 3.94 (1H, s, (C-9)-OH), 3.46 (3H, s, OCH_3), 2.96 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, (C-8)-OH), 2.16 (2H, d, $J = 4.9$ Hz, H-4).

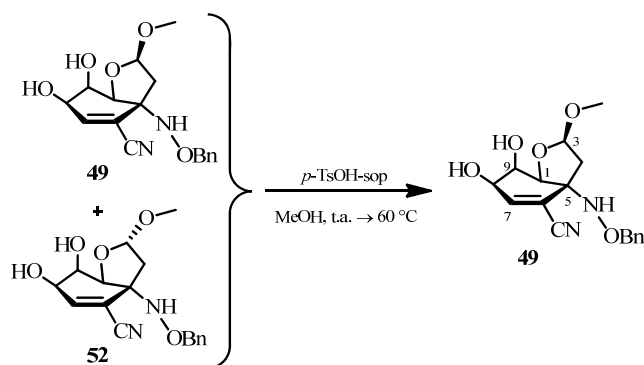
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.3 (C-7), 136.7, 128.5, 128.4, 128.2, 116.4 (CN), 115.6 (C-6), 106.1 (C-3), 81.9 (C-1), 77.2, 69.5 (C-9), 67.7 (C-8), 67.5 (C-5), 56.5, 41.8 (C-4).

LRMS (API-ES^+): m/z 301 ($\text{M}-31$) $^+$, 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 355 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 355.1270; encontrado 355.1264.

IR (film): ν 3420, 3236, 2925, 2852, 2225, 1455, 1368, 1208, 1033, 892, 754, 699 cm^{-1} .

Método D



Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (5 mg, 0.015 mmol) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**) (32 mg, 0.096 mmol)¹³² en MeOH (2 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, *p*-TsOH soportado¹³³ (4 mg, 10% en peso).¹³⁴ La suspensión se calentó a 60 °C durante 2.8 días. Pasado ese tiempo, la suspensión se filtró a vacío en placa filtrante n° 3 con AcOEt. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (24 mg, rto. 59%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-

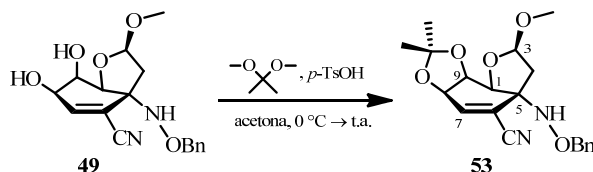
¹³² La proporción entre los acetales mixtos **49** y **52** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.10 y 5.16 ppm respectivamente.

¹³³ Ver: Referencia 54.

¹³⁴ Ver: Referencia 123a.

oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**), producto de partida sin reaccionar, (2 mg) como un aceite incoloro.¹³⁵

2.4.2. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-isopropiliden-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**53**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (83 mg, 0.250 mmol) en acetona (7 mL) se adicionó, a 0 °C, 2,2-dimetoxipropano (126 µL, 0.749 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH¹³⁶ (0.5 mg, 0.002 mmol).¹³⁷ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8,9-*O*-isopropiliden-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**53**) (77 mg, rto. 82 %) como un sólido blanco.

P.f.: 104-107 °C.

R_f = 0.53 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.27 (5H, m, Ph), 6.48 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, H-7), 6.37 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.17 (1H, dd, *J* = 5.5, 0.5 Hz, H-3), 4.91 (1H, d, *J*

¹³⁵ Para una revisión de los datos espectroscópicos de los acetales mixtos **49** y **52**, véanse las páginas 546-547 y 552, respectivamente.

¹³⁶ Ver: Referencia 54.

¹³⁷ Ver: Referencia 53.

= 4.2 Hz, H-1), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.76 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.62 (1H, dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, H-8), 4.49 (1H, dt, $J = 4.2, 1.2$ Hz, H-9), 3.37 (3H, s, OCH_3), 2.38 (1H, dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz, H-4), 1.97 (1H, dd, $J = 13.6, 0.5$ Hz, H-4'), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3).

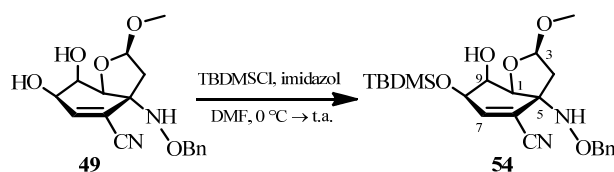
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (C-7), 137.0, 128.5, 128.4, 128.0, 116.9 (CN), 115.8 (C-6), 110.2, 105.4 (C-3), 77.3 (C-1), 77.1, 74.6 (C-9), 72.0 (C-8), 65.6 (C-5), 55.5, 40.7 (C-4), 27.9, 26.4.

LRMS (API-ES^+): m/z 341 ($\text{M}-31$) $^+$, 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 373.1763; encontrado 373.1759.

IR (film): ν 3260, 2988, 2634, 2226, 1642, 1496, 1454, 1370, 1309, 1285, 1226, 1196, 1162, 1120, 1082, 1036, 1015, 935, 914, 888, 872, 845, 753, 699 cm^{-1} .

2.4.3. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) y TBDMSCl e imidazol¹³⁸



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (69 mg, 0.208 mmol) e imidazol (43 mg, 0.623 mmol) en DMF (4 mL) se adicionó, a 0 °C, una

¹³⁸ Como ejemplo de protección selectiva de grupos OH alílicos mediante reacción de sililación utilizando clorosilanos impedidos, ver: (a) Tam, N. T.; Jung, E. J.; Cho, C. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2012-2014; (b) Labora, M.; Huguaburu, V. L.; Pandolfi, E. M.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymetry* **2008**, *19*, 893-895; (c) Oves, D.; Fernández, S.; Verlinden, L.; Bouillon, R.; Verstuif, A.; Ferrero, M.; Gotor, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7512-7519.

disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (99 mg, 0.623 mmol) en DMF (4 mL).¹³⁹ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, H₂O (8 mL) y AcOEt (8 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (2 × 10 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (1 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**54**) (75 mg, rto. 81%) como un sólido blanco.¹⁴⁰

P.f.: 87-90 °C.

R_f = 0.46 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.27 (5H, m, Ph), 6.41 (1H, dd, *J* = 1.9, 1.6 Hz, H-7), 6.39 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.15 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, H-3), 4.75 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.71 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.37 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.9 Hz, H-8), 4.06 (1H, ddd, *J* = 3.5, 2.7, 1.6 Hz, H-9), 3.36 (3H, s, OCH₃), 2.38 (1H, *s*_{ancho}, (C-9)-OH), 2.37 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, H-4), 1.97 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-4'), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 147.2 (C-7), 137.3, 128.8, 128.7, 128.3, 117.1 (CN), 116.6 (C-6), 105.6 (C-3), 79.3 (C-1), 77.6, 71.9 (C-9), 69.2 (C-8), 67.1 (C-5), 55.5, 41.4 (C-4), 25.9, 18.3, -4.6, -4.7.

¹³⁹ Ver: Referencia 45.

¹⁴⁰ En algunas ocasiones, como subproducto de la reacción se obtuvo el locoisómero que dispone el grupo *tert*-butildimetilsilil en la posición C-9 (sililmetoxiacetal **60**), con un rendimiento inferior al 3% en todos los casos. Para una revisión de sus datos espectroscópicos, véase la página 566.

¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 7.23 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, Ph), 7.17-7.04 (4H, m, Ph), 6.56 (1H, *s*_{ancho}, NH), 6.25 (1H, dd, *J* = 1.9, 1.6 Hz, H-7), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.78 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-3), 4.76 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.74 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.2 Hz, OCH₂Ph), 4.14 (1H, dd, *J* = 2.8, 1.9 Hz, H-8), 3.93 (1H, ddd, *J* = 3.5, 2.8, 1.6 Hz, H-9), 3.00 (3H, s, OCH₃), 2.31 (1H, dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, H-4), 2.09 (1H, *s*_{ancho}, (C-9)-OH), 2.01 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H-4'), 0.79 (9H, s, C(CH₃)₃), -0.18 (3H, s, SiCH₃), -0.21 (3H, s, SiCH₃)

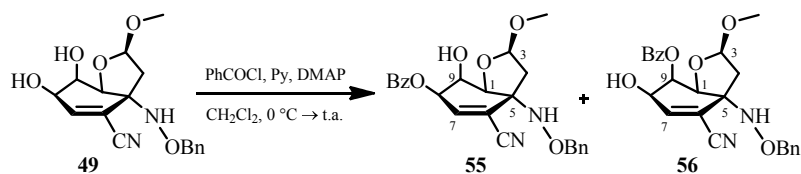
¹³C-RMN (100 MHz, C₆D₆): δ 146.9 (C-7), 138.1, 129.4, 129.0, 127.8, 117.6 (C-6 y CN), 106.0 (C-3), 80.1 (C-1), 78.4, 72.4 (C-9), 69.8 (C-8), 67.9 (C-5), 55.3, 42.0 (C-4), 26.1, 18.4, -4.7, -4.8.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 415 (M-31)⁺, 469 (M+Na)⁺.

HRMS (*ESI*⁺): *m/z* calculado para C₂₃H₃₄N₂NaO₅Si (M+Na)⁺ 469.2135; encontrado 469.2161.

IR (film): ν 3487, 3261, 2954, 2930, 2856, 2225, 1726, 1455, 1471, 1363, 1256, 1196, 1163, 1125, 1096, 1062, 1045, 926, 896, 839, 779, 753, 699 cm⁻¹.

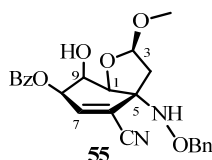
2.4.4. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) y BzCl y piridina y DMAP



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (54 mg, 0.162 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se adicionó, a 0 °C, piridina (14 μL, 0.178 mmol), una cantidad catalítica de DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol) y cloruro de benzoilo (23 μL,

0.195 mmol).¹⁴¹ Después de agitar la disolución a temperatura ambiente durante 17 horas, se adicionó, a 0 °C, piridina (7 µL, 0.089 mmol), una cantidad catalítica de DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol) y cloruro de benzoilo (12 µL, 0.098 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante otras 22.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (3 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**55**) (38 mg, rto. 86%) y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-9-(benzoiloxi)-6-ciano-8-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**56**) (2 mg, rto. 4%) ambos como un sólido blanco y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**), producto de partida sin reaccionar, (20 mg) como un aceite incoloro.¹⁴²

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**55**)**



¹⁴¹ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 255-262. (b) Como ejemplo de formación de benzoatos a partir de hidroxilos alílicos, ver: Saito, S.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 727-732.

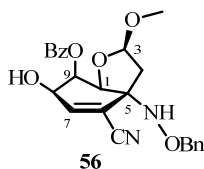
¹⁴² Para una revisión de los datos espectroscópicos del acetal mixto **49**, véanse las páginas 546-547.

$R_f = 0.18$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (2H, dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, OBz), 7.62 (1H, tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, OBz), 7.48 (2H, dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, OBz), 7.41-7.31 (5H, m, Ph), 6.67 (1H, dd, $J = 2.2, 1.5$ Hz, H-7), 6.38 (1H, s_{ancho} , NH), 5.72 (1H, dd, $J = 2.8, 2.2$ Hz, H-8), 5.16 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-3), 4.83 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-1), 4.77 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.2$ Hz, OCH_2Ph), 4.40 (1H, ddd, $J = 3.8, 2.8, 1.5$ Hz, H-9), 3.38 (3H, s, OCH_3), 2.29 (1H, dd, $J = 13.8, 5.0$ Hz, H-4), 2.10 (1H, s_{ancho} , (C-9)-OH), 2.07 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H-4').

LRMS (API-ES^+): m/z 315 ($\text{M}-121$) $^+$, 405 ($\text{M}-31$) $^+$, 459 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-9-(benzoiloxi)-6-ciano-8-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicciclo[4.3.0]non-6-eno (**56**)**

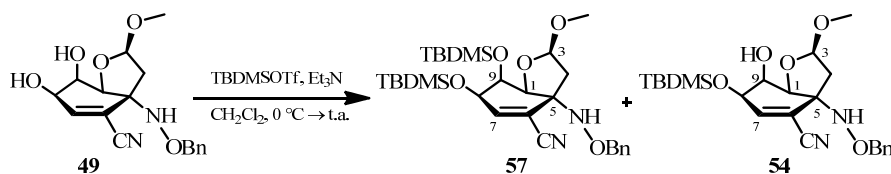


$R_f = 0.28$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (2H, dm, $J = 8.5$ Hz, OBz), 7.61 (1H, tm, $J = 7.1$ Hz, OBz), 7.48 (2H, dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, OBz), 7.40-7.30 (5H, m, Ph), 6.75 (1H, dm, $J = 3.4$ Hz, H-7), 6.18 (1H, s_{ancho} , NH), 5.67 (1H, tm, $J = 3.4$ Hz, H-9), 5.01 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.82 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-1), 4.77 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.61 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-8), 3.33 (3H, s, OCH_3), 2.40 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, H-4), 2.10 (1H, s_{ancho} , (C-8)-OH), 2.06 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H-4').

LRMS (API-ES^+): m/z 405 ($\text{M}-31$) $^+$, 459 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 895 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

2.4.5. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**57**)



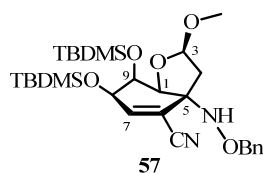
Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (151 mg, 0.454 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₃N (317 µL, 2.271 mmol) y TBDMSOTf¹⁴³ (417 µL, 1.817 mmol).¹⁴⁴ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (6 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 6 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**57**) (220 mg, rto. 87%) y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**54**) (3 mg, rto. 1%) ambos como un sólido blanco.¹⁴⁵

¹⁴³ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 186-189. (b) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91. (c) Nativi, C.; Reymond, J. L.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 882-891.

¹⁴⁴ Como ejemplo de protección de hidroxilos secundarios en ciclohexenos mediante reacción de sililación, ver: Jeon, H. B.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1235-1240.

¹⁴⁵ Para una revisión de los datos espectroscópicos del sililmetoxiacetal **54**, véanse las páginas 556-557.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (57)**



P.f.: 99-101 °C.

R_f = 0.51 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.26 (5H, m, Ph), 6.50 (1H, s_{ancho} , NH), 6.47 (1H, dd, $J = 1.9, 1.6$ Hz, H-7), 5.00 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.73 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.70 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.1$ Hz, OCH_2Ph), 4.65 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.35 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, H-8), 4.04 (1H, ddd, $J = 3.2, 1.9, 1.6$ Hz, H-9), 3.34 (3H, s, OCH_3), 2.27 (1H, dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, H-4), 1.97 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, H-4'), 0.90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.05 (6H, s, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.04 (3H, s, SiCH_3).

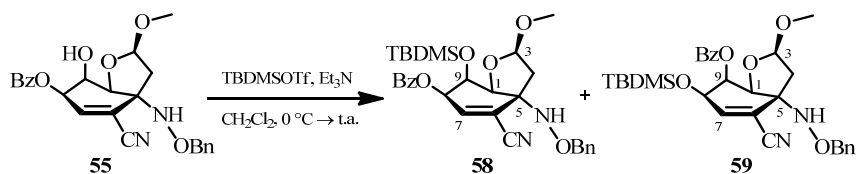
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 150.0 (C-7), 137.0, 128.6, 128.4, 128.0, 117.2 (CN), 114.7 (C-6), 105.2 (C-3), 80.2 (C-1), 77.5, 74.5 (C-9), 70.6 (C-8), 68.0 (C-5), 55.0, 40.8 (C-4), 26.0, 25.8, 18.4, 18.2, -4.4, -4.7, -4.8, -5.0.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 529 ($\text{M}-31$)⁺, 561 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 583 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1143 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

HRMS (*ESI*⁺): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 561.3180; encontrado 561.3177.

IR (KBr): ν 3468, 3258, 2953, 2929, 2890, 2857, 2223, 1638, 1462, 1365, 1306, 1253, 1193, 1168, 1144, 1130, 1098, 1053, 1004, 970, 940, 919, 885, 870, 837, 817, 806, 777, 732 cm^{-1} .

2.4.6. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (55**) y TBDMSOTf y Et₃N**

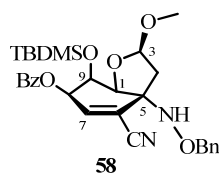


Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**55**) (39 mg, 0.172 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₃N (30 µL, 0.214 mmol) y TBDMSOTf¹⁴⁶ (41 µL, 0.179 mmol).¹⁴⁷ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la adición, a 0 °C, de Et₃N (30 µL, 0.214 mmol) y TBDMSOTf (41 µL, 0.179 mmol) y posterior agitación durante 26 horas, se volvió a añadir, a 0 °C, Et₃N (62 µL, 0.442 mmol) y TBDMSOTf (82 µL, 0.358 mmol) y se dejó agitando, a temperatura ambiente, durante 2.5 horas más. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (2 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-9-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**58**) (20 mg, rto. 41%) y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-9-(benzoiloxi)-8-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**59**) (23 mg, 47%) ambos como un aceite incoloro.

¹⁴⁶ Ver: Referencia 143.

¹⁴⁷ Ver: Referencia 144.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-9-[(*terc*-butildime-tilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicciclo[4.3.0]non-6-eno (**58**)**



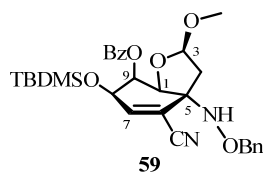
$R_f = 0.38$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, OBz), 7.61 (1H, tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, OBz), 7.48 (2H, dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, OBz), 7.37-7.28 (5H, m, Ph), 6.61 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-7), 6.44 (1H, s_{ancho} , NH), 5.66 (1H, dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, H-8), 5.02 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.77 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.3$ Hz, OCH_2Ph), 4.42 (1H, ddd, $J = 3.2, 2.3, 1.8$ Hz, H-9), 3.34 (3H, s, OCH_3), 2.30 (1H, dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, H-4), 2.01 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, H-4') 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (3H, s, SiCH_3), -0.10 (3H, s, SiCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.7, 144.1 (C-7), 137.1, 133.6, 129.8, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 128.0, 116.7 (C-6), 116.6 (CN), 105.2 (C-3), 79.4 (C-1), 77.2, 72.2 (C-8), 71.4 (C-9), 68.0 (C-5), 55.1, 40.8 (C-4), 25.7, 18.0, -4.2, -5.3.

LRMS (API-ES^+): m/z 519 ($\text{M}-31$) $^+$, 573 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-9-(benzoiloxi)-8-[(*terc*-butildime-tilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicciclo[4.3.0]non-6-eno (**59**)**



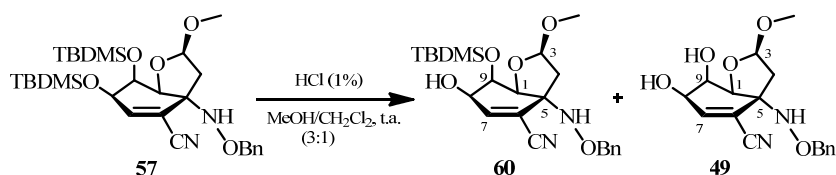
$R_f = 0.28$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (2H, dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, OBz), 7.58 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, OBz), 7.46 (2H, dd, *J* = 8.3, 7.4 Hz, OBz), 7.37-7.29 (5H, m, Ph), 6.61 (1H, t, *J* = 1.7 Hz, H-7), 6.50 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.74 (1H, ddd, *J* = 3.8, 2.9, 1.7 Hz, H-9), 4.92 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-1), 4.91 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-3), 4.78 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.75 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.54 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.7 Hz, H-8), 3.29 (3H, s, OCH₃), 2.27 (1H, dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, H-4), 2.06 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-4'), 0.79 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 165.6, 149.1 (C-7), 136.9, 133.1, 129.9, 129.5, 128.7, 128.5, 128.2, 116.8 (CN), 115.8 (C-6), 104.9 (C-3), 77.7 (C-1), 77.6, 73.1 (C-9), 67.7 (C-5), 67.5 (C-8), 55.2, 41.0 (C-4), 25.5, 17.9, -5.0, -5.2.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 519 (M-31)⁺, 551 (M+H)⁺, 573 (M+Na)⁺.

2.4.7. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**57**) y HCl/MeOH (1%)



Sobre *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**57**) (43 mg, 0.077 mmol) se añadió, a temperatura ambiente, una disolución de HCl en MeOH (1% en MeOH, 0.34 mL).¹⁴⁸ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 7

¹⁴⁸ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211. (b) Como ejemplo de desprotección selectiva de un hidroxilo alílico, ver: Okamura, W. H.; Aurrecoechea, J. M.; Gibbs, R. A.; Norman, A. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4072-4083. (c) Como ejemplo de desprotección no

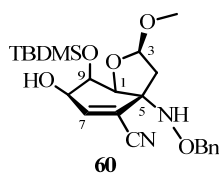
horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (1 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3×3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Sobre el residuo se añadió, secuencialmente, una disolución de HCl en MeOH (1% en MeOH, 0.30 mL) y CH_2Cl_2 (0.1 mL)¹⁴⁹ hasta un total de dos adiciones separadas entre sí por 4.5 horas. Tras la última adición, la disolución se agitó durante 19 horas más. Seguidamente, se adicionó, por última vez, una disolución de HCl en MeOH (1% en MeOH, 1.5 mL) y CH_2Cl_2 (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 20:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-9-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-8-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**60**) y (6 mg, rto. 29%) *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**57**), producto de partida sin reaccionar, (17 mg) ambos como un sólido blanco y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (10 mg, rto. 66%)¹⁵⁰ como un aceite incoloro.

selectiva de hidroxilo alílico, ver: Huang, J.; Chen, F. E. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90* 1366-1372.

¹⁴⁹ Fue necesaria la presencia de CH_2Cl_2 en la proporción indicada para solubilizar el medio de reacción.

¹⁵⁰ Para una revisión de los datos espectroscópicos de los metoxiacetales **49** y **57**, véanse las páginas 546-547 y 561, respectivamente.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(Benciloxi)amino]-9-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-8-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**60**)**

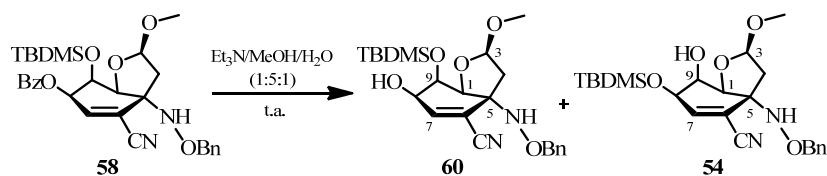


$R_f = 0.58$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.24 (5H, m, Ph), 6.58 (1H, dd, $J = 2.5, 1.1$ Hz, H-7), 6.32 (1H, s_{ancho} , NH), 5.01 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.72 (2H, s, OCH_2Ph), 4.63 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-1), 4.26 (1H, dt, $J = 9.8, 2.5$ Hz, H-8), 4.17 (1H, ddd, $J = 3.5, 2.5, 1.1$ Hz, H-9), 3.34 (3H, s, OCH_3), 2.32 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, (C-8)-OH), 2.24 (1H, dd, $J = 13.7, 5.2$ Hz, H-4), 1.96 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H-4'), 0.89 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (3H, s, SiCH_3), 0.10 (3H, s, SiCH_3).

$\text{LRMS (API-ES}^+)$: m/z 415 ($\text{M}-31$) $^+$, 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 469 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 915 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

2.4.8. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-9-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (58**) y $\text{Et}_3\text{N/MeOH/H}_2\text{O}$ ¹⁵¹**



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-8-(benzoiloxi)-9-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**58**) (20 mg, 0.036 mmol) en MeOH (0.8 mL) se añadió, a temperatura

¹⁵¹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 255-262.

ambiente, H₂O (150 µL, 8.333 mmol) y Et₃N (150 µL, 1.089 mmol).^{152,153} La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 14.5 horas. Pasado ese tiempo, se añadió cada 24 horas, a temperatura ambiente, MeOH (0.8 mL), H₂O (150 µL, 8.333 mmol) y Et₃N (150 µL, 1.089 mmol) hasta un total de tres adiciones. Tras la última adición la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-9-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-8-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**60**) y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**54**) en proporción (1.4:1),¹⁵⁴ (18 mg, rto. cuant.)¹⁵⁵ como un aceite incoloro.

R_f = 0.31 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1) (**60**).

R_f = 0.23 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1) (**54**).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.24 (5H (**54**) y 5 (**60**) m, Ph), 6.58 (1H (**60**), dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, H-7), 6.41 (1H (**54**), dd, *J* = 1.9, 1.6 Hz, H-7), 6.39 (1H (**54**), *S_{ancho}*, NH), 6.32 (1H (**60**), *S_{ancho}*, NH), 5.15 (1H (**54**), d, *J* = 5.5 Hz, H-3), 5.01 (1H (**60**), d, *J* = 5.2 Hz, H-3), 4.75 (1H (**54**), *parte A sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H (**54**), *parte B sist. AB*, *J* = 11.3 Hz, OCH₂Ph), 4.72-4.70 (1H (**54**) y 2H (**60**), m, H-1 y OCH₂Ph), 4.63 (1H (**60**), d, *J* = 3.5 Hz, H-1), 4.37 (1H

¹⁵² Como ejemplo de desprotección de hidroxilos protegidos con el grupo benzoato mediante este procedimiento experimental, ver: (a) Ley, S. V.; Sterfeld, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3463-3476; (b) Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

¹⁵³ Como ejemplo de migración del grupo TBDMS en polioles, ver: (a) Boeckel, C. A. A.; van Aelst, S. F.; Beetz, T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, *102*, 415-416; (b) Icheln, D.; Gehrcke, B.; Piprek, Y.; Mischnick, P.; König, W. A.; Dessoy, M. A.; Morel, A. F. *Carbohydrate Research* **1996**, *280*, 237-250.

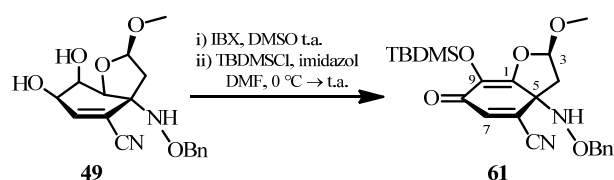
¹⁵⁴ La proporción entre los sililmetoxiacetales **54** y **60** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.15 y 5.01 ppm respectivamente.

¹⁵⁵ El crudo de reacción no fue purificado por cromatografía en columna.

(**54**), dd, $J = 2.7, 1.9$ Hz, H-8), 4.26 (1H (**60**), dt, $J = 9.8, 2.5$ Hz, H-8), 4.17 (1H (**60**), ddd, $J = 3.5, 2.5, 1.1$ Hz, H-9), 4.06 (1H (**54**), ddd, $J = 3.5, 2.7, 1.6$ Hz, H-9), 3.36 (3H (**54**), s, OCH₃), 3.34 (3H (**60**), s, OCH₃), 2.37 (1H (**54**), dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, H-4), 2.36 (1H (**54**) y 1H (**60**), s_{ancho} , (C-9)-OH y (C-8)-OH), 2.24 (1H (**60**), dd, $J = 13.7, 5.2$ Hz, H-4), 1.97 (1H (**54**), d, $J = 13.5$ Hz, H-4'), 1.96 (1H (**60**), d, $J = 13.7$ Hz, H-4'), 0.91 (9H (**54**), s, C(CH₃)₃), 0.89 (9H (**60**), s, C(CH₃)₃), 0.12 (3H (**54**) y 3H (**60**), s, SiCH₃), 0.10 (3H (**54**), s, SiCH₃), 0.09 (3H (**60**), s, SiCH₃).

LRMS (API-ES⁺): m/z 415 (M-31)⁺, 447 (M+H)⁺, 469 (M+Na)⁺, 915 (2M+Na)⁺.

2.4.9. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) e IBX y TBDMSCl



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (87 mg, 0.262 mmol) en DMSO (0.5 mL) se añadió, a temperatura ambiente, una disolución de IBX (88 mg, 0.314 mmol) en DMSO (1 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se añadió H₂O (2 mL). La suspensión se filtró en placa filtrante nº 3 a través de *celita* con AcOEt. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (1.5 mL). Sobre la disolución se añadió, a 0 °C, imidazol (78 mg, 1.151 mmol) y una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (91 mg,

0.575 mmol) en DMF (1.5 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a temperatura ambiente, H₂O (3 mL) y AcOEt (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (3 × 3 mL) y a continuación, con una disolución acuosa de NaCl sat. (2 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(3*S*,5*R*)-5-[(benciloxi)amino]-9-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nona-1(9),6-dien-8-ona (**61**) (47 mg, rto. 41%) como un aceite incoloro.

Pf.: 110-113°C.

R_f = 0.17 (TLC, hexano/AcOEt, 7:1).

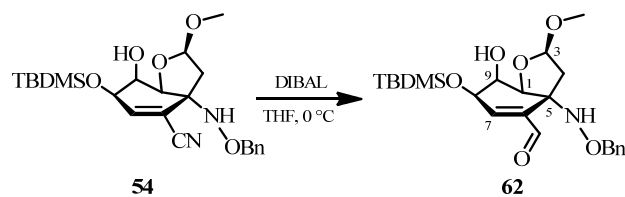
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28 (3H, m, Ph), 7.23-7.18 (2H, m, Ph), 6.64 (1H, s, H-7), 6.54 (1H, *s_{ancho}*, NH), 5.51 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-3), 4.63 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.4 Hz, OCH₂Ph), 4.58 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.4 Hz, OCH₂Ph), 3.54 (3H, s, OCH₃), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, H-4), 2.26 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, H-4'), 0.95 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 181.6 (C-8), 157.2 (C-1), 142.0 (C-7), 136.3, 130.3 (C-9), 128.7, 128.4, 128.1, 122.8 (C-6), 114.8 (CN), 108.3 (C-3), 77.9, 66.1 (C-5), 57.2, 37.5 (C-4), 25.4, 18.4, -4.7, -5.0.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 443 (M+H)⁺, 465 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3436, 2929, 2857, 2220, 1647, 1364, 1197, 1100, 1029, 832 cm⁻¹.

2.4.10. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (54**) y DIBAL**



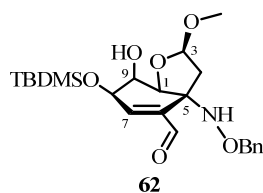
Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**54**) (33 mg, 0.074 mmol) en THF (2 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL¹⁵⁶ (1.0 M en tolueno, 0.15 mL, 0.148 mmol).¹⁵⁷ La disolución se agitó a 0 °C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (2 mL) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de NaCl sat. (2 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-formil-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**62**) (8 mg, rto. 32%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**54**),¹⁵⁸ producto de partida sin reaccionar, (8 mg) como un sólido blanco.

¹⁵⁶ Ver: Referencia 41.

¹⁵⁷ Como ejemplo de reducción de un grupo ciano vinílico con DIBAL, ver: Pellegrinet, S; Spanevello, R. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1073-1076.

¹⁵⁸ Para una revisión de los datos espectroscópicos del sililmetoxiacetal **54**, véanse las páginas 556-557.

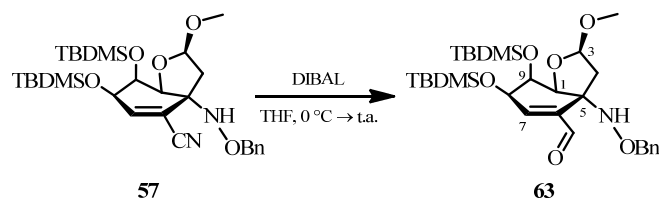
***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-8-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-formil-9-hidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (62)**



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.44 (1H, s, CHO), 7.36-7.19 (5H, m, Ph), 6.51 (1H, t, *J* = 1.7 Hz, H-7), 6.44 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.18 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-3), 4.63 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.63 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, H-1), 4.52 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.51 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, H-8), 4.09 (1H, ddd, *J* = 3.9, 3.0, 1.7 Hz, H-9), 3.40 (3H, s, OCH₃), 2.32 (1H, *s*_{ancho}, (C-9)-OH), 2.27 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H-4), 2.16 (1H, dd, *J* = 14.1, 5.4 Hz, H-4'), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 418 (M-31)⁺, 450 (M+H)⁺, 472 (M+Na)⁺.

2.4.11. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (57) y DIBAL



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-ciano-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno

(**57**) (119 mg, 0.212 mmol) en THF (15 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL¹⁵⁹ (1.0 M en tolueno, 0.85 mL, 0.848 mmol).¹⁶⁰ La disolución se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente 2 horas más. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (15 mL) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de NaCl sat. (10 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-6-formil-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**63**) (84 mg, rto. 70%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (1H, s, CHO), 7.32-7.25 (3H, m, Ph), 7.22-7.18 (2H, m, Ph), 6.53 (1H, dd, J = 2.2, 1.5 Hz, H-7), 6.45 (1H, s_{ancho} , NH), 5.04 (1H, d, J = 5.4 Hz, H-3), 4.63 (1H, d, J = 2.6 Hz, H-1), 4.60 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.49 (1H, dd, J = 3.2, 2.2 Hz, H-8), 4.48 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.07 (1H, ddd, J = 3.2, 2.6, 1.5 Hz, H-9), 3.36 (3H, s, OCH₃), 2.32 (1H, d, J = 14.0 Hz, H-4), 2.09 (1H, dd, J = 14.0, 5.4 Hz, H-4'), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.80 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.08 (6H, s, 2 × SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 191.8 (CHO), 155.1 (C-7), 140.0 (C-6), 137.2, 128.5, 128.3, 127.9, 106.1 (C-3), 82.4 (C-1), 77.0, 74.9 (C-9), 71.3 (C-8), 66.6 (C-5), 55.0, 40.8 (C-4), 26.1, 25.8, 18.4, 18.2, -4.3, -4.6, -4.8, -4.9.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 532 (M-31)⁺, 564 (M+H)⁺, 586 (M+Na)⁺.

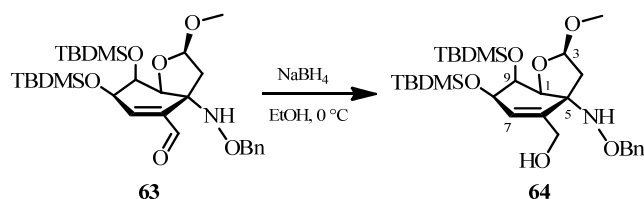
¹⁵⁹ Ver: Referencia 41.

¹⁶⁰ Ver: Referencia 157.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $C_{29}H_{50}NO_6Si_2$ ($M+H$) $^+$ 564.3177; encontrado 564.3161.

IR (film): ν 3262, 3032, 2955, 2929, 2857, 1701, 1637, 1472, 1362, 1254, 1196, 1169, 1141, 1089, 1051, 1004, 939, 826, 868, 836, 809, 778, 750, 698 cm^{-1} .

2.4.12. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-formil-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (63**) y $NaBH_4$**



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-formil-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**63**) (67 mg, 0.119 mmol) en EtOH (3 mL) se adicionó, a 0 °C, $NaBH_4$ ¹⁶¹ (5 mg, 0.131 mmol).¹⁶² La disolución se agitó a 0 °C durante 5 min. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (4 mL) y AcOEt (4 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**64**) (56 mg, rto. 84%) como un aceite incoloro.

¹⁶¹ Ver: Referencia 39.

¹⁶² Ver: Referencia 71.

$R_f = 0.28$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.28 (5H, m, Ph), 6.61 (1H, s_{Sancho} , NH), 5.60 (1H, dd, $J = 1.9, 1.7$ Hz, H-7), 4.99 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 10.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.77 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.66 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 10.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.37 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.2$ Hz, CH_2OH), 4.35 (1H, dd, $J = 2.2, 1.9$ Hz, H-8), 4.18 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.2$ Hz, CH_2OH), 4.01 (1H, ddd, $J = 3.2, 2.2, 1.7$ Hz, H-9), 3.78 (1H, s_{Sancho} , OH), 3.30 (3H, s, OCH_3), 2.60 (1H, dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, H-4), 1.96 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, H-4'), 0.91 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.05 (3H, s, SiCH_3), 0.03 (3H, s, SiCH_3).

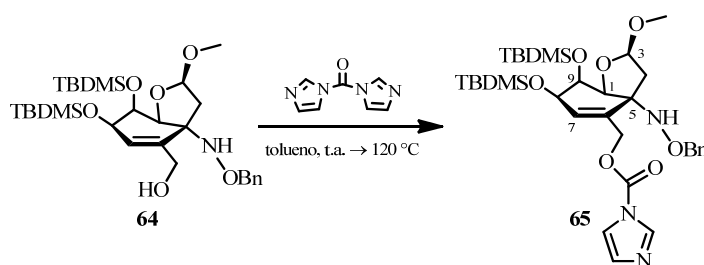
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.9, 134.7 (C-6), 130.9 (C-7), 128.4, 128.0, 105.0 (C-3), 80.7 (C-1), 76.2, 74.7 (C-9), 70.2 (C-8), 69.6 (C-5), 65.4 (CH_2OH), 54.8, 40.1 (C-4), 26.1, 25.9, 18.5, 18.3, -4.3, -4.5, -4.7, -4.8.

LRMS (API-ES^+): 534 ($\text{M}-31$) $^+$, 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 588 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 566.3333; encontrado 566.3314.

IR (film): ν 3401, 2929, 2954, 2856, 1472, 1361, 1252, 1197, 1172, 1145, 1088, 1072, 1038, 1004, 939, 911, 864, 835, 806, 777, 752, 697 cm^{-1} .

2.4.13. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (64) y 1,1'-carbonildiimidazol



Sobre una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**64**) (47 mg, 0.083 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (17 mg, 0.100 mmol) se adicionó, a temperatura ambiente, tolueno (4 mL).¹⁶³ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se calentó a 120 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-8,9-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-({[(imidazol-1-il)carbonyl]oxi}metil)-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**65**)¹⁶⁴ (49 mg, rto. 89%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.23 (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (1H, *s*_{ancho}, Imd), 7.39 (1H, *s*_{ancho}, Imd), 7.34-7.23 (5H, m, Ph), 7.08 (1H, *s*_{ancho}, Imd), 6.47 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.82 (1H, dd, *J* = 1.9, 1.5 Hz, H-7), 5.01 (1H, dm, *J* = 12.1 Hz, CH₂OCOImd), 4.99 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-3), 4.84 (1H, dm, *J* = 12.1 Hz, CH₂OCOImd), 4.79 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-1), 4.61 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.55 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.0 Hz, OCH₂Ph), 4.37 (1H, dd, *J* = 2.3, 1.9 Hz, H-8), 4.03 (1H, ddd, *J* = 3.1, 2.3, 1.5 Hz, H-9), 3.34 (3H, s, OCH₃), 2.30 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.3 Hz, H-4), 1.76 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-4'), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.77 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.02 (3H, s, SiCH₃).

¹⁶³ Ver: Referencia 84.

¹⁶⁴ El aminocarbamato **65** se calentó a 120 °C en presencia de *p*-TsOH soportado (71 mg, 190% en peso) durante 2 días obteniendo, tras purificación por cromatografía en columna, el 100% del producto de partida de la reacción.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3):¹⁶⁵ δ 137.4, 136.8 (C-7), 131.1 (C-6), 128.5, 128.3, 128.0, 105.4 (C-3), 81.0 (C-1), 76.5, 74.5 (C-9), 70.2 (C-8), 68.1 (C-5), 67.3 (CH_2OCOImd), 54.9, 40.6 (C-4), 26.1, 25.7, 18.5, 18.1, -4.4, -4.5, -4.8, -4.9.

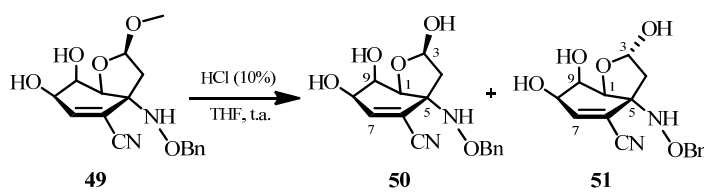
LRMS (API-ES^+): 548 ($\text{M}-111$)⁺, 660 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 682 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 660.3500; encontrado 660.3475.

IR (film): ν 3369, 2929, 2557, 2098, 1764, 1471, 1396, 1315, 1287, 1238, 1196, 1095, 1049, 1003, 914, 871, 834, 777, 746, 697 cm^{-1} .

2.4.14. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**)

Método A



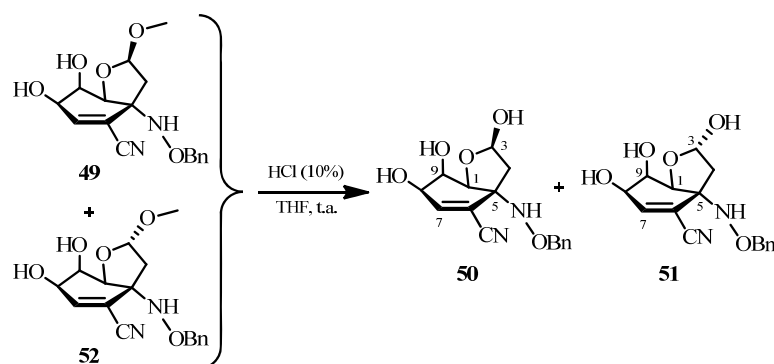
Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) (52 mg, 0.156 mmol) en THF (2.5 mL) se adicionó lentamente, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de HCl (10% en H_2O , 1.25 mL).¹⁶⁶ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Pasado ese tiempo, la mezcla se

¹⁶⁵ En el espectro de ^{13}C -RMN monodimensional, no aparecen las señales de los carbonos asignables al grupo imidazolcarbonil.

¹⁶⁶ Como ejemplo de hidrólisis de metilacetales, ver: (a) Busato, S.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 92-99; (b) Bernini, R.; Davini, E.; Iavarone, C.; Trogolo, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4600-4603.

neutralizó, a 0 °C, con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10%. Seguidamente, se añadió AcOEt (2.5 mL) y se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:3), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**)¹⁶⁷ en proporción (2:1)¹⁶⁸ (38 mg, rto. 93%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**),¹⁶⁹ producto de partida sin reaccionar, (9 mg) como un aceite incoloro.

Método B



¹⁶⁷ Los hemiacetales **50** y **51** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas.

¹⁶⁸ La proporción entre los hemiacetales **50** y **51** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.55 y 5.65 ppm respectivamente.

¹⁶⁹ Para una revisión de los datos espectroscópicos del acetal mixto **49**, véanse las páginas 546-547.

Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**52**) en proporción (1.5:1)¹⁷⁰ (132 mg, 0.397 mmol) en THF (5 mL) se adicionó lentamente, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de HCl (10% en H₂O, 2.50 mL).¹⁷¹ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Pasado ese tiempo, la mezcla se neutralizó, a 0 °C, con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10%. Seguidamente, se añadió AcOEt (5 mL) y se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:3), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**)^{172,173} en proporción (2:1)¹⁷⁴ (66 mg, rto. 55%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-3-metoxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**49**),¹⁷⁵ producto de partida sin reaccionar, (7 mg) como un aceite incoloro.

¹⁷⁰ La proporción entre los acetales mixtos **49** y **52** fue determinada por TLC comparando la intensidad de las manchas al revelar con una disolución de PMA.

¹⁷¹ Ver: Referencia 166.

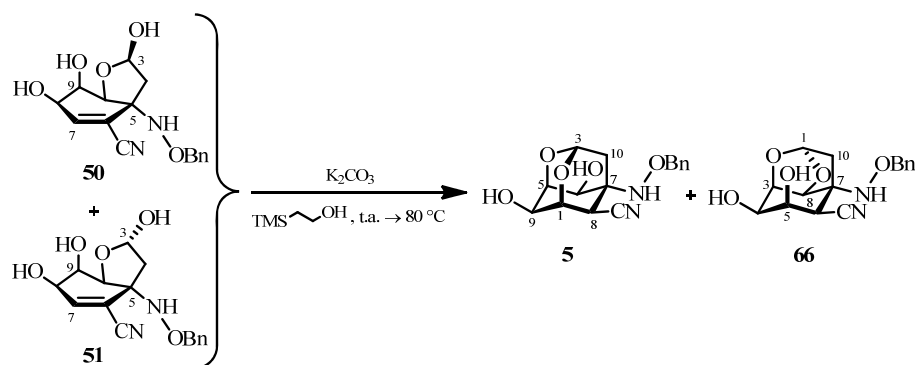
¹⁷² Los hemiacetales **50** y **51** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas.

¹⁷³ Para una revisión de los datos espectroscópicos de los aminohemiacetales **50** y **51**, véanse las páginas 548-549.

¹⁷⁴ La proporción entre los hemiacetales **50** y **51** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.55 y 5.65 ppm respectivamente.

¹⁷⁵ Para una revisión de los datos espectroscópicos del acetal mixto **49**, véanse las páginas 546-547.

2.5. Síntesis de las Estructuras VII. Preparación del dioxadamantano 5



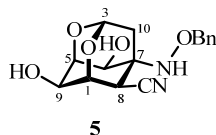
Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**50**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9-trihidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**51**) en proporción (2:1)¹⁷⁶ (25 mg, 0.079 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, una cantidad catalítica de K_2CO_3 (0.4 mg, 0.003 mmol).¹⁷⁷ La suspensión se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (3 mL) y AcOEt (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (8×3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:3), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9-dihidroxi-2,4-dioxa-

¹⁷⁶ La proporción entre los hemiacetales **50** y **51** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de 1H -RMN a δ 5.55 y 5.65 ppm respectivamente.

¹⁷⁷ (a) Como ejemplo para la adición de nucleófilos utilizando K_2CO_3 como base a sistemas α,β -insaturados, ver: Baldwin, S. W.; Tomesch, J. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2382-2385. (b) Como ejemplo de formación de estructuras dioxadamantano, ver: Briggs, A. J.; Kirby, A. J. *Synthesis* **1988**, *1*, 66-67; Mehta, G.; Islam, K. *Synlett* **2000**, *10*, 1473-1475.

tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**5**) (21 mg, rto. 83%) como un sólido blanco y *rac*-(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-ciano-4,5-dihidroxi-2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]decano (**66**) (4 mg, rto. 16%) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7-[(Benciloxi)amino]-8-ciano-6,9-dihidroxi-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**5**)**



$R_f = 0.22$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

¹H-RMN (400 MHz, CO(CD₃)₂): δ 7.43-7.28 (5H, m, Ph), 6.32 (1H, s_{ancho} , NH), 5.12 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-3), 4.84 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH₂Ph), 4.77 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH₂Ph), 4.66 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, (C-6)-OH), 4.44 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, (C-9)-OH), 4.27 (1H, c, $J = 1.8$ Hz, H-1), 4.05 (1H, dt, $J = 5.1, 1.8$ Hz, H-6), 3.99 (1H, c, $J = 1.8$ Hz, H-5), 3.59 (1H, dt, $J = 10.0, 1.8$ Hz, H-9), 3.57 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-8), 1.96 (1H, dt, $J = 12.6, 1.8$ Hz, H-10), 1.69 (1H, dt, $J = 12.6, 1.8$ Hz, H-10').

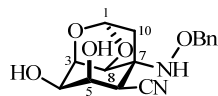
¹³C-RMN (100 MHz, CO(CD₃)₂): δ 139.7, 130.2, 130.1, 129.6, 119.9 (CN), 94.2 (C-3), 78.7 (C-5), 78.6, 75.4 (C-1), 67.5 (C-9), 67.3 (C-6), 58.7 (C-7), 36.7 (C-8), 29.9 (C-10).

LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M-17)⁺, 319 (M+H)⁺, 341 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₁₆H₁₉N₂O₅ (M+H)⁺ 319.1294; encontrado 319.1301.

IR (KBr): ν 3436, 3269, 2922, 2863, 2247, 1635, 1413, 1325, 1192, 1159, 1124, 1031, 989, 796, 752, 701, 555, 530 cm⁻¹.

***rac*-(1*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-4,5-dihidroxi-2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]decano (66)**



66

$R_f = 0.30$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

¹H-RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂): δ 7.45-7.27 (5H, m, Ph), 6.24 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.10 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-1), 4.81 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.76 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.75 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, (C-5)-OH), 4.48 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, (C-4)-OH), 4.29 (1H, dt, $J = 3.9, 2.0$ Hz, H-3), 4.01-3.97 (2H, m, H-5 y H-8), 3.77 (1H, dm, $J = 9.4$ Hz, H-4), 3.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-6), 2.20 (1H, dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, H-10), 1.91 (1H, dm, $J = 12.8$ Hz, H-10').

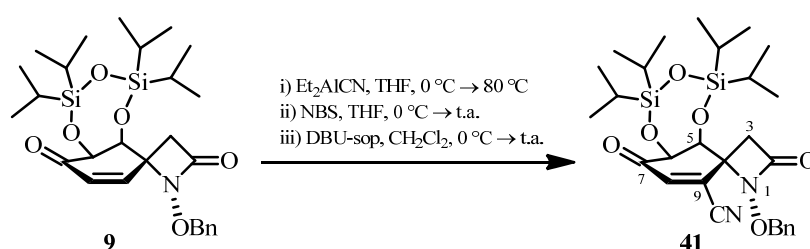
LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M-17)⁺, 319 (M+H)⁺, 341 (M+Na)⁺.

3. PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS METILDIOXADAMANTÁNICAS COMO INTERMEDIOS DE LA TTX. RUTA SINTÉTICA C

3.1. Introducción de los futuros carbonos C-4 y C-11 y posterior funcionalización de las posiciones C-6 y C-11 de la TTX

3.1.1. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (41)

Método A

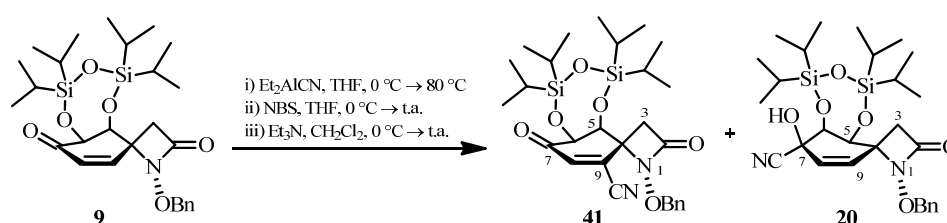


Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (300 mg, 0.564 mmol) en THF (5 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₂AlCN (1.0 M en tolueno, 0.68 mL, 0.676 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó NBS (152 mg, 0.846 mmol).¹⁷⁸ La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró en placa filtrante n° 3 a través de *celita* con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (8 mL). Sobre la disolución se adicionó, a 0 °C, DBU

¹⁷⁸ Ver: Referencia 85.

soportada (1.15 mmol/ g, 540 mg, 0.620 mmol).¹⁷⁹ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Pasado ese tiempo, la suspensión se filtró a vacío en un embudo Büchner con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**)¹⁸⁰ (125 mg, rto. 55%) como un sólido amarillo y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**),¹⁸¹ producto de partida recuperado, (82 mg) como un sólido blanco.

Método B



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**9**) (1.646 g, 3.095 mmol) en THF (32 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₂AlCN (1.0 M en tolueno, 3.71 mL, 3.714 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó NBS (835 mg, 4.643 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a

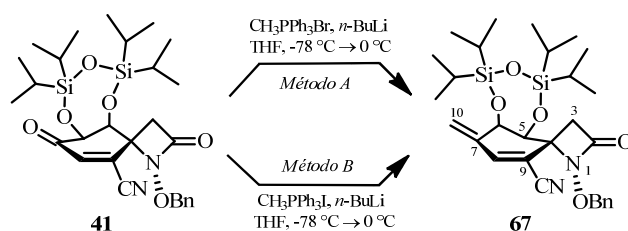
¹⁷⁹ Ver: Referencia 104.

¹⁸⁰ Para una revisión de los datos espectroscópicos de la cianociclohexenona **41**, véanse las páginas 532-533.

¹⁸¹ Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de la ciclohexenona **9**, véase la página 482.

presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró en placa filtrante n° 3 a través de *celita* con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (39 mL). Sobre la disolución se adicionó, a 0 °C, Et₃N (0.49 mL, 3.467 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**) (850 mg, rto. 49%) como un sólido amarillo¹⁸² y *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-1-(benciloxi)-7-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**20**) (345 mg, rto. 20%) como un sólido blanco.¹⁸³

3.1.2. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**67**)¹⁸⁴



¹⁸² Para una revisión de los datos espectroscópicos de la cianociclohexenona **41**, véanse las páginas 532-533.

¹⁸³ Para una revisión de los datos espectroscópicos de la cianhidrina **20**, véase la página 488.

¹⁸⁴ Para una revisión acerca de la reacción de Wittig, ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

Método A

Sobre una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio¹⁸⁵ (509 mg, 1.396 mmol) en THF (20 mL) se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.91 mL, 1.452 mmol). La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**) (622 mg, 1.120 mmol) en THF (13 mL).¹⁸⁶ La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y a continuación a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 horas.¹⁸⁷ Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida ($\times 3$) y a continuación, se filtró en columna cromatográfica sobre gel de sílice (Et₂O), obteniéndose un sólido marrón.¹⁸⁸

Método B

Sobre una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio¹⁸⁹ (536 mg, 1.286 mmol) en THF (18 mL) se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, *n*-BuLi (1.6 M

¹⁸⁵ Antes de ser utilizada, la sal de fosfonio se secó en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

¹⁸⁶ Como ejemplo de reacción de Wittig de una enona cíclica con metiluro de trifenilfosfonio, ver: Ostrowski, J.; Altenbach, H. J.; Wischnat, R.; Brauer, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1104-1110.

¹⁸⁷ Pasado ese tiempo, la proporción entre la cianociclohexenona **41** y el dieno **67** fue (1:5) respectivamente (la proporción entre los compuestos **41** y **67** fue determinada por TLC comparando la intensidad de las manchas al revelar con PMA). Se observó que dejando transcurrir la reacción 5 horas más, la proporción entre la cianociclohexenona **41** y el dieno **67** no variaba.

¹⁸⁸ El residuo obtenido en la filtración fue utilizado directamente en la reacción de dihidroxilación del dieno **67**. Cuando *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**67**) se aisló tras separación cromatográfica en columna (hexano/AcOEt, 20:1) se obtuvo como un sólido blanco.

¹⁸⁹ Antes de ser utilizada, la sal de fosfonio se secó en un desecador, conectado a vacío y provisto de pentóxido de fósforo como agente desecante, al menos, durante 24 horas.

en hexano, 0.84 mL, 1.338 mmol). La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y gota a gota, una disolución de *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetra-isopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (**41**) (573 mg, 1.029 mmol) en THF (12 mL). La suspensión se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y a continuación a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 23 horas.¹⁹⁰ Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y se eliminó el disolvente a presión reducida ($\times 3$). El residuo se filtró en columna cromatográfica sobre gel de sílice (Et₂O), obteniéndose un sólido marrón.¹⁹¹

$R_f = 0.38$ (TLC, hexano/AcOEt, 7:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.32 (5H, m, Ph), 6.74 (1H, s, H-8), 5.63 (1H, s, H-10), 5.51-4.97 (1H, m, H-10'), 5.07 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4\text{ Hz}$, OCH₂Ph), 4.94 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4\text{ Hz}$, OCH₂Ph), 4.86 (1H, dt, $J = 2.6, 1.4\text{ Hz}$, H-6), 4.36 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$, H-5), 3.22 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.3\text{ Hz}$, H-3), 2.83 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.3\text{ Hz}$, H-3'), 1.11-1.02 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.8 (C-2), 143.7 (C-8), 140.4 (C-7), 135.2, 129.1, 128.8, 128.7 (Ph y C-9), 125.2 (C-10), 116.4 (CN), 79.3, 72.4 (C-5 y C-6), 65.1 (C-4), 41.0 (C-3), 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.0, 16.9, 14.0, 13.7, 13.4, 13.0.

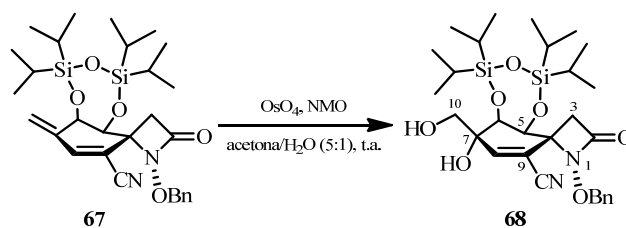
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 513 ($\text{M}-41$)⁺, 555 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 577 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 1131 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

IR (film): ν 3436, 3033, 2945, 2890, 2868, 2220, 1787, 1770, 1629, 1464, 1385, 1250, 1156, 1060, 1013, 967, 912, 886, 843, 792, 747, 698 cm⁻¹.

¹⁹⁰ Pasado ese tiempo, la proporción entre la cianociclohexenona **41** y el dieno **67** fue (1:5) respectivamente (la proporción entre los compuestos **41** y **67** fue determinada por TLC comparando la intensidad de las manchas al revelar con PMA). Se observó que dejando transcurrir la reacción 5 horas más, la proporción entre la cianociclohexenona **41** y el dieno **67** no variaba.

¹⁹¹ Ver: Referencia 188.

3.1.3. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (68)¹⁹²



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6-dihidroxi-7-metiliden-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**67**)¹⁹³ (624 mg, 1.125 mmol) en acetona (16 mL) y H₂O (3.2 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, NMO (299 mg, 2.474 mmol) y OsO₄ (2.5% en *t*BuOH, 0.85 mL, 0.067 mmol).¹⁹⁴ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (3.4 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (7 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión

¹⁹² En este caso, no fue necesario el empleo de atmósfera de argón en el transcurso de la reacción.

¹⁹³ A efectos de cálculos estequiométricos de la reacción, toda la masa obtenida en la reacción de Wittig se consideró como dieno **67**.

¹⁹⁴ Para el empleo de OsO₄ catalítico en presencia de óxidos de amina terciaria en la reacción de dihidroxilación: (a) VanRhenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. (The Upjohn Company) *Tetrahedron Lett.* **1976**, 23, 1973-1976; (b) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Chemistry: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 260-262.

reducida. El residuo se filtró en columna cromatográfica sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose un aceite marrón.¹⁹⁵

P.f.: 128-131 °C.

R_f = 0.36 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.42 (2H, m, Ph), 7.40-7.34 (3H, m, Ph), 6.38 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H-8), 5.11 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, OCH₂Ph), 4.96 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.1 Hz, OCH₂Ph), 4.65 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, H-6), 3.68 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 10.9 Hz, H-10), 3.63 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 10.9 Hz, H-10'), 3.24 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3), 2.65 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.2 Hz, H-3'), 2.26 (1H, *S_{ancho}*, OH), 2.04 (1H, *S_{ancho}*, OH), 1.13-0.96 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C-2), 143.2 (C-8), 136.0, 129.3, 128.8, 128.6, 118.6 (C-9), 115.4 (CN), 79.0, 74.9 (C-6), 72.2 (C-7), 67.8 (C-5), 65.4 (C-10), 64.9 (C-4), 40.2 (C-3), 17.6, 17.5, 17.1, 17.0, 16.9, 14.4, 14.0, 13.3, 13.2.

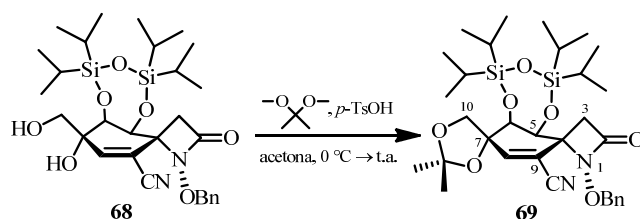
LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 571 (M-17)⁺, 589 (M+H)⁺, 611 (M+Na)⁺, 1199 (2M+Na)⁺.

HRMS (*ESI*⁺): *m/z* calculado para C₂₉H₄₈N₃O₇Si₂ (M+NH₄)⁺ 606.3031; encontrado 606.3040.

IR (KBr): ν 3438, 2947, 2869, 2231, 1778, 1633, 1466, 1389, 1369, 1249, 1214, 1153, 1094, 1006, 971, 929, 885, 840, 790, 745, 697 cm⁻¹.

¹⁹⁵El residuo obtenido en la filtración fue utilizado directamente en la reacción de acetalización del diol **68**. Cuando *rac*-(1*R_N*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro [3.5]non-8-en-2-ona (**68**) se aisló tras separación cromatográfica en columna (hexano/AcOEt, 20:1) se obtuvo como un sólido blanco.

3.1.4. Preparación de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (69)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-7-(hidroximetil)-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**68**)¹⁹⁶ (585 mg, 0.993 mmol) en acetona (40 mL) se adicionó, a 0 °C, 2,2-dimetoxipropano (0.37 mL, 2.980 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH¹⁹⁷ (1.9 mg, 0.010 mmol).¹⁹⁸ La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 6:1), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**69**) (330 mg, rto. 47 %)¹⁹⁹ como un sólido blanco.

P.f.: 159-162 °C.

¹⁹⁶ A efectos de cálculos estequiométricos de la reacción, toda la masa obtenida en la reacción de dihidroxilación se consideró como diol **68**.

¹⁹⁷ Ver: Referencia 54.

¹⁹⁸ Ver: Referencia 55.

¹⁹⁹ El rendimiento indicado es el rendimiento del proceso para obtener el cianodimetilacetal **69** a partir de la cianociclohexenona **41** encadenando tres etapas de síntesis: (a) reacción de Wittig del compuesto **41** (*Método A*), (b) reacción de dihidroxilación del dieno **67** y (c) diprotección simultánea del diol **68**. Cuando la reacción de Wittig se realizó en las condiciones indicadas en el *Método B* el rendimiento del proceso fue del 44%.

$R_f = 0.28$ (TLC, hexano/AcOEt, 7:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.40 (2H, m, Ph), 7.38-7.32 (3H, m, Ph), 6.31 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-8), 5.08 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 5.01 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5), 4.33 (1H, dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, H-6), 4.25 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.7$ Hz, H-10), 3.84 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.7$ Hz, H-10'), 3.21 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-3), 2.64 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 14.0$ Hz, H-10'), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.14-0.98 (28H, m, TIPDS).

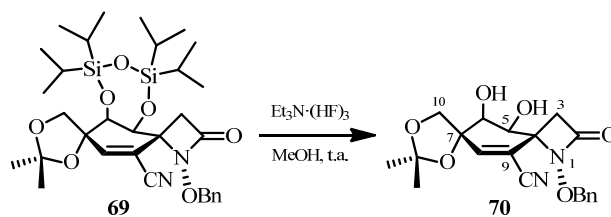
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 164.6 (C-2), 144.5 (C-8), 135.3, 128.8, 128.6, 128.5, 117.9 (C-9), 115.2 (CN), 111.5, 79.3, 79.0 (C-7), 74.8 (C-6), 70.6 (C-10), 68.5 (C-5), 64.3 (C-4), 40.4 (C-3), 26.9, 26.4, 17.7, 17.6, 17.5, 17.1, 17.0, 16.9, 14.3, 14.0, 13.3.

LRMS (API-ES^+): m/z 629 ($\text{M}+\text{H}^+$), 651 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 1279 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) 646.3344; encontrado 646.3344.

IR (KBr): ν 3436, 3063, 2947, 2896, 2869, 2225, 1785, 1641, 1466, 1373, 1259, 1219, 1182, 1151, 1125, 1097, 1064, 999, 946, 926, 886, 845, 798, 759, 745, 697, 663, 607, 517 cm^{-1} .

3.1.5. Reacción de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (69) y $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$



Sobre una suspensión de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**69**) (318 mg, 0.506 mmol) en MeOH (30 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, Et₃N·(HF)₃²⁰⁰ (3.02 mL, 18.200 mmol).²⁰¹ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (30 mL) y AcOEt (30 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (9 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:2), obteniéndose *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**70**) (190 mg, rto. 97%) como un sólido blanco.

R_f = 0.50 (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

¹H-RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂): δ 7.48-7.36 (5H, m, Ph), 6.70 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-8), 5.05 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, (C-5)-OH), 5.04 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.97 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.94 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, (C-6)-OH), 4.41 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.9 Hz, H-5), 4.32 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.6 Hz, H-10), 4.06-4.03 (1H, m, H-6), 3.99 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.6 Hz, H-10'), 3.38 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3), 2.59 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 14.3 Hz, H-3'), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃).

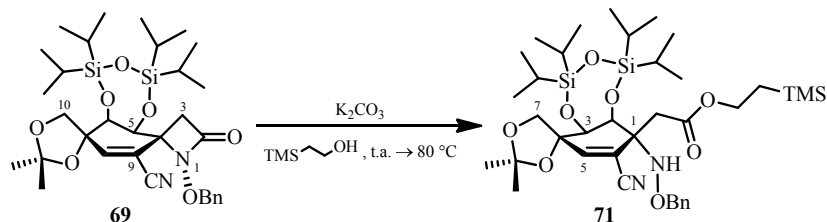
LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 387 (M+H)⁺, 409 (M+Na)⁺, 795 (2M+Na)⁺.

²⁰⁰ Ver: Referencia 118.

²⁰¹ Ver: Referencia 119.

3.2. Apertura de la funcionalidad β -lactama. Síntesis de las Estructuras IV

3.2.1. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-{2-oxo-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-ciclohex-5-eno (71)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**69**) (60 mg, 0.095 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K₂CO₃ (0.5 mg, 0.004 mmol).²⁰² La suspensión se calentó a 80 °C durante 3.5 horas y a temperatura ambiente durante 2.5 días. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (7 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 16:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-{2-oxo-2-[2-

²⁰² Como ejemplo de apertura de β -lactamas, ver: (a) Gerona-Navarro, G.; García-López, M. J.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6145-6148; (b) Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3965-3972; (c) Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5041-5044.

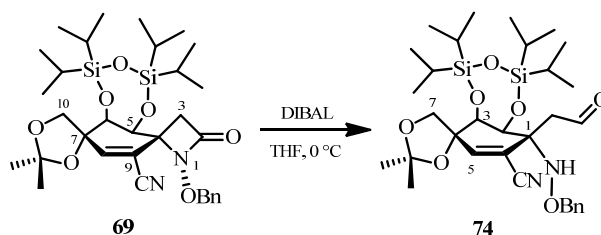
(trimetilsilil)etoxi]etil}-ciclohex-5-eno (**71**) (50 mg, rto. 71%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.44$ (TLC, hexano/AcOEt, 7:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (5H, m, Ph), 6.56 (1H, s, H-5), 6.49 (1H, s, NH), 4.76 (2H, s, OCH_2Ph), 4.68 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 2.7$ Hz, H-2 o H-3), 4.66 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 2.7$ Hz, H-3 o H-2), 4.37 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.3$ Hz, H-7), 4.20-4.04 (2H, m, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.83 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.3$ Hz, H-7'), 3.01 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 16.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 2.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 16.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.14-1.01 (28H, m, TIPDS), 1.01-0.90 (2H, m, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.02 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

LRMS (API-ES^+): m/z 747 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 769 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 1515 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

3.2.2. Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (**74**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**69**) (462 mg, 0.735 mmol) en THF (26 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL²⁰³ (1.0 M en tolueno, 2.20

²⁰³ Ver: Referencia 41.

mL, 2.200 mmol).²⁰⁴ La disolución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (26 mL) y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de NaCl sat. (15 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (6 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (**74**) (442 mg, rto. 96%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.58 (TLC, hexano/AcOEt, 4:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, CH₂CHO), 7.36-7.29 (5H, m, Ph), 6.59 (1H, s, H-5), 5.84 (1H, *s_{ancho}*, NH), 4.84 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.79 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.75 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-2), 4.53 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-3), 4.36 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.4 Hz, H-7), 3.85 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.4 Hz, H-7'), 2.84 (1H, dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, CH₂CHO), 2.74 (1H, dd, *J* = 16.8, 2.5 Hz, CH₂CHO), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.14-0.99 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 198.8 (CH₂CHO), 147.3 (C-5), 136.9, 128.4, 128.2, 128.0, 116.9 (C-6), 116.7 (CN), 110.7, 80.3 (C-4), 76.8, 74.0 (C-3), 71.1 (C-2), 69.6 (C-7), 64.0 (C-1), 46.3 (CH₂CHO), 27.3, 26.3, 17.8, 17.6, 17.5, 17.4, 17.1, 17.0, 13.9, 13.8, 13.7.

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 631 (M+H)⁺, 653 (M+Na)⁺, 1283 (2M+Na)⁺.

IR (film): ν 3421, 2947, 2890, 2869, 2226, 1722, 1465, 1383, 1372, 1256, 1217, 1116, 1060, 1008, 886, 853, 757, 698 cm⁻¹.

²⁰⁴ Ver: Referencia 63.

Reaction scheme showing the conversion of compound **74** to compound **75**. Compound **74** reacts with TMS-CH₂OH in the presence of K₂CO₃ at room temperature to 80 °C to yield compound **75**.

595

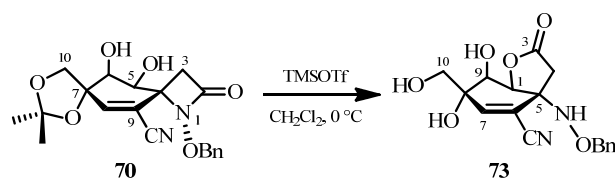
$R_f = 0.62$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.22 (5H, m, Ph), 6.54 (1H, s, H-5), 5.35 (1H, dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, CH_2CH), 5.07 (1H, s, NH), 4.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2 o H-3), 4.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-3 o H-2), 4.68 (2H, s, OCH_2Ph), 4.44 (1H, parte A sist.AB, $J = 8.9$ Hz, H-7), 4.20-4.13 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.72 (1H, parte B sist.AB, $J = 8.9$ Hz, H-7'), 2.92 (1H, s_{ancho} , OH), 2.41 (1H, dd, $J = 13.1, 3.7$ Hz, CH_2CH), 1.78 (1H, dd, $J = 13.1, 9.8$ Hz, CH_2CH), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.13-0.96 (28H, m, TIPDS), 0.91-0.80 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.04 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

LRMS (API-ES^+): m/z 649 ($\text{M}-99$) $^+$, 721 ($\text{M}-27$) $^+$, 749 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 771 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

3.3. Preparación de las Estructuras bicíclicas [4.3.0]noneno, Estructuras VI

3.3.1. Preparación de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (73)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**70**) (90 mg, 0.233 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se adicionó, a 0 °C, TMSOTf (51 μL , 0.279 mmol).²⁰⁵ La disolución se agitó a 0 °C durante 4.5 horas. Pasado ese tiempo, la reacción se neutralizó, a 0 °C, con una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase

²⁰⁵ Como ejemplo de formación de γ -lactonas a partir de β -lactamas en medio ácido, ver: (a) Kale, A. S.; Puranik, V. G.; Rakeeb, A.; Deshmukh, A. S. *Synthesis* **2007**, 8, 1159-1164; (b) Alcaide, B.; Gomez, A.; Plumet, J.; Rodríguez-López, J. *Tetrahedron* **1989**, 9, 2751-2762; (c) Kano, S.; Ebata, T.; Denta, Y.; Hibino, S. *Heterocycles* **1977**, 8, 411-416.

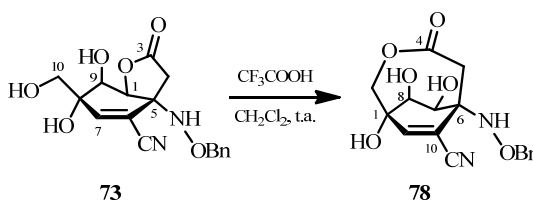
acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**73**) (45 mg, rto. 50%) como un sólido blanco.

R_f = 0.21 (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.30 (5H, m, Ph), 6.70 (1H, d, J = 0.8 Hz, H-7), 5.63 (1H, s, NH), 4.97 (1H, d, J = 3.4 Hz, H-1), 4.80 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.5 Hz, OCH_2Ph), 4.74 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.5 Hz, OCH_2Ph), 4.26-4.21 (1H, m, H-9), 3.85 (1H, *parte A sist. AB*, J = 11.3 Hz, H-10), 3.73 (1H, *parte B sist. AB*, J = 11.3 Hz, H-10'), 3.05 (1H, d, J = 4.8 Hz, (C-9)-OH), 2.85 (1H, *parte A sist. AB*, J = 17.8 Hz, H-4), 2.60 (1H, s_{ancho} , OH), 2.39 (1H, s_{ancho} , OH), 2.37 (1H, *parte B sist. AB*, J = 17.8 Hz, H-4').

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 369 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 715 ($2\text{M}+\text{Na}$)⁺.

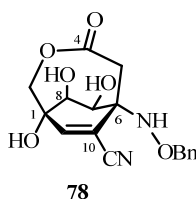
3.3.2. Reacción de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**73**) y CF_3COOH



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**73**) (60 mg, 0.151 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, CF_3COOH

(48 μ L, 0.621 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se añadió, a temperatura ambiente, CF_3COOH (48 μ L, 0.621 mmol) y se agitó, a temperatura ambiente, durante 3 días más. Pasado ese tiempo, la reacción se neutralizó a temperatura ambiente añadiendo una disolución acuosa de NaHCO_3 10%. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4×3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt , 1:2), obteniéndose *rac*-(1*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6-[(benciloxi)amino]-10-ciano-1,7,8-trihidroxi-3-oxabicyclo[4.2.2]dec-9-en-4-ona (**78**) (37 mg, rto. 77%) como un aceite incoloro y *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9-dihidroxi-8-(hidroximetil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**73**),²⁰⁶ producto de partida sin reaccionar, (12 mg) como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-6-[(Benciloxi)amino]-10-ciano-1,7,8-trihidroxi-3-oxabicyclo[4.2.2]dec-9-en-4-ona (**78**)**



$R_f = 0.32$ (TLC, hexano/ AcOEt , 1:5).

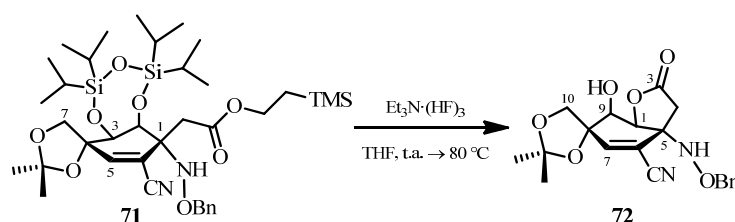
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.28 (5H, m, Ph), 6.69 (1H, s_{ancho} , NH), 6.68 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-9), 5.00 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-7), 4.80 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.73 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.62 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, H-2), 4.52 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.5$ Hz, H-2'), 4.26-4.21 (2H, m, H-8 y OH), 3.48 (1H, s_{ancho} , OH), 2.86 (1H, *parte A sist.*

²⁰⁶ Para una revisión de los datos espectroscópicos de la γ -lactona **73**, véase la página 597.

AB, $J = 17.9$ Hz, H-5), 2.50 (1H, s_{Sancho} , OH), 2.35 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 17.9$ Hz, H-5').

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 347 ($M+H$)⁺, 369 ($M+Na$)⁺, 715 ($2M+Na$)⁺.

3.3.3. Preparación de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (72)



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-{2-oxo-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-ciclohex-5-eno (**71**) (50 mg, 0.067 mmol) en THF (4 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ ²⁰⁷ (0.40 mL, 2.412 mmol).²⁰⁸ La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 15 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de NaHCO_3 sat. hasta pH = 8. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (6 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-

²⁰⁷ Ver: Referencia 118.

²⁰⁸ (a) Ver: Referencia 119. (b) Como ejemplo de formación de lactonas cíclicas por ataque nucleófilo de hidroxilos secundarios, ver: Yamazaki, S.; Takebayashi, M.; Miyazaki, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1188-1196; Ito, H.; Hasegawa, M.; Takenaka, Y.; Kobayashi, T.; Iguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4520-4521.

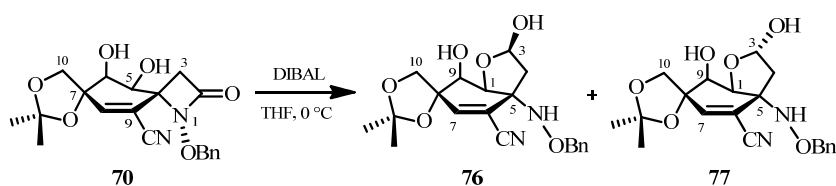
ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (**72**) (29 mg, rto. cuant.) como un sólido blanco.

$R_f = 0.16$ (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.32 (5H, m, Ph), 6.61 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-7), 5.57 (1H, s_{anch} , NH), 4.88 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-1), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.74 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.6$ Hz, OCH_2Ph), 4.26 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.7$ Hz, H-10), 4.12 (1H, ddd, $J = 5.2, 3.1, 0.9$ Hz, H-9), 3.97 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.7$ Hz, H-10'), 3.08 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, (C-9)-OH), 2.84 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 17.6$ Hz, H-4), 2.41 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 17.6$ Hz, H-4'), 1.42 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$).

$\text{LRMS (API-ES}^+)$: m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 409 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 795 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

3.3.4. Reacción de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**70**) y DIBAL



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*_N,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-1-(benciloxi)-9-ciano-5,6,7,10-tetrahidroxi-7,10-*O*-isopropiliden-7-metil-1-azaespiro[3.5]non-8-en-2-ona (**70**) (96 mg, 0.248 mmol) en THF (8.5 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL²⁰⁹ (1.0 M en tolueno, 0.43 mL, 0.994 mmol).²¹⁰ La disolución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (8.5 mL) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de

²⁰⁹ Ver: Referencia 59.

²¹⁰ Ver: Referencia 134a.

NaCl sat. (8 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**76**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**77**)²¹¹ en proporción (2:1)²¹² (40 mg, rto. 42%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.44$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.29 (5H (**76**) y 5H (**77**), m, Ph), 6.58 (1H (**76**), s, H-7), 6.56 (1H (**77**), s, H-7), 5.88 (1H (**76**), s, NH), 5.65 (1H (**77**), dd, $J = 6.2, 3.9$ Hz, H-3), 5.51 (1H (**77**), s, NH), 5.50 (1H (**76**), d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 4.79 (2H (**76**), s, OCH_2Ph), 4.75 (2H (**77**), s, OCH_2Ph), 4.68 (1H (**76**), d, $J = 3.2$ Hz, H-1), 4.61 (1H (**77**), d, $J = 3.0$ Hz, H-1), 4.31 (1H (**77**), *parte A sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-10), 4.29 (1H (**76**), *parte A sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-10), 4.11 (1H (**76**), d, $J = 3.2$ Hz, H-9), 4.08 (1H (**76**),_{Sancho}, OH), 4.03 (1H (**77**), d, $J = 3.0$ Hz, H-9), 4.01 (1H (**77**), *parte B sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-10'), 3.85 (1H (**76**), *parte B sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-10'), 3.81 (1H (**77**),_{Sancho}, OH), 2.72 (1H (**76**) y 1H (**77**), _{Sancho}, OH), 2.26 (1H (**76**), dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, H-4), 2.20 (1H (**77**), dd, $J = 14.4, 6.2$ Hz, H-4), 2.08 (1H (**77**), dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz, H-4'), 1.95 (1H (**76**), d, $J = 14.0$ Hz, H-4'), 1.43 (3H (**76**), s, CH_3), 1.42 (3H (**77**), s, CH_3), 1.41 (3H (**76**) y 3H (**77**), s, CH_3).

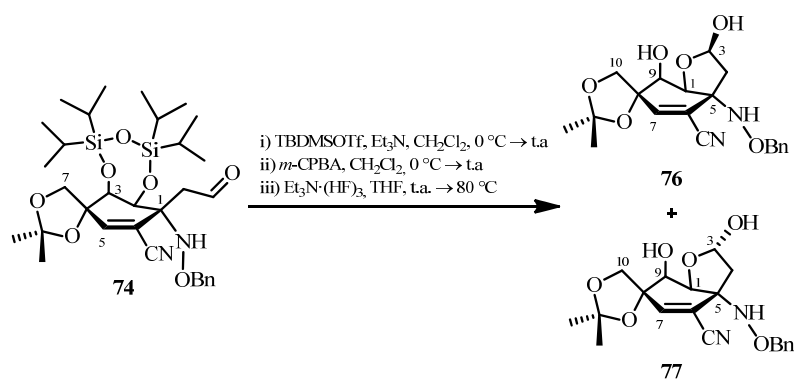
²¹¹ Los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas. Su asignación fue realizada en base a las constantes de acoplamiento de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.65, 5.50, 2.26, 2.20, 2.08 y 1.95 ppm y los picos de cruce de estas señales en el espectro de HMBC.

²¹² La proporción de los compuestos **76** y **77** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 2.08 y 1.95 ppm.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 146.2 (C-7, **76**), 145.5 (C-7, **77**), 136.8, 136.5, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 117.7 (C-6, **77**), 117.6 (C-6, **76**), 116.5 (CN, **77**), 116.4 (CN, **76**), 110.7, 110.5, 98.6 (C-3, **77**), 97.9 (C-3, **76**), 81.0 (C-1, **77**), 79.4 (C-1, **76**), 79.0 (C-8, **77**), 78.9 (C-8, **76**), 77.4, 77.2, 71.4 (C-9, **77**), 71.0 (C-10, **77**), 70.5 (C-9, **76**), 70.4 (C-10, **76**), 67.4 (C-5, **77**), 67.3 (C-5, **76**), 43.4 (C-4, **76**), 42.4 (C-4, **77**), 27.3, 27.2, 26.2, 26.1.

LRMS (API-ES $^+$): m/z 371 (M-17) $^+$, 389 (M+H) $^+$, 411 (M+Na) $^+$.

3.3.5. Reacción de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (74**) y TBDMSOTf y *m*-CPBA y $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$**



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-1-(2-oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (**74**) (82 mg, 0.130 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se adicionó, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, Et_3N (73 μL , 0.520 mmol) y TBDMSOTf (72 μL , 0.312 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1.5

horas.²¹³ Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂. A continuación, se añadió, a 0 °C, *m*-CPBA (95 mg, 0.423 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL) y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 3 mL) y NaCl sat. (3mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (7 mL). A continuación se añadió, a temperatura ambiente, Et₃N·(HF)₃ (0.69 mL, 4.12 mmol). La disolución se calentó a 80 °C durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de NaHCO₃ sat. hasta pH = 8. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (10 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), como una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**76**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**77**)²¹⁴ en proporción (3.8:1)²¹⁵ (33 mg, rto. 92%) como un sólido blanco.

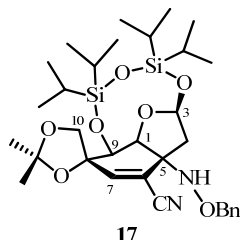
²¹³ Se observó por TLC la formación de dos compuestos con *R_f* = 0.55 y 0.63 (hexano/AcOEt, 7:1) en proporción aproximada (10:1). En el espectro de LRMS (*API-ES*⁺) aparece el pico *m/z* 745 que se asignó al (M+H)⁺ del enolsililéter del cianoaminoaldehído **74**. Esto hizo pensar en la formación de los dos esteroisómeros del citado enol.

²¹⁴ Ver: Referencia 211.

²¹⁵ Ver: Referencia 212.

oxoetil)-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (**74**),²¹⁷
 producto de partida sin reaccionar, (30 mg) como un aceite incoloro.

***rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**17**)**



$R_f = 0.42$ (TLC, hexano/AcOEt, 8:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):²¹⁸ δ 7.38-7.30 (5H, m, Ph), 6.55 (1H, s, H-7), 5.61 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-3), 5.51 (1H, s_{ancho} , NH), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 2.9$ Hz, H-1), 4.81 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 2.9$ Hz, H-9), 4.72 (2H, s, OCH₂Ph), 4.53 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.4$ Hz, H-10), 3.69 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.4$ Hz, H-10'), 2.38 (1H, dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, H-4), 1.84 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H-4'), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.14-1.00 (28H, m, TIPDS).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 150.5 (C-7), 136.9, 128.8, 128.4, 128.0, 116.5 (CN), 114.6 (C-6), 109.9, 96.3 (C-3), 81.2 (C-8), 80.4 (C-1), 77.0, 70.7 (C-9), 69.1 (C-10), 68.1 (C-5), 45.2 (C-4), 27.5, 26.0, 17.8, 17.7, 17.5, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 14.2, 13.7, 13.2, 12.7.

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 631 (M+H)⁺, 653 (M+Na)⁺.

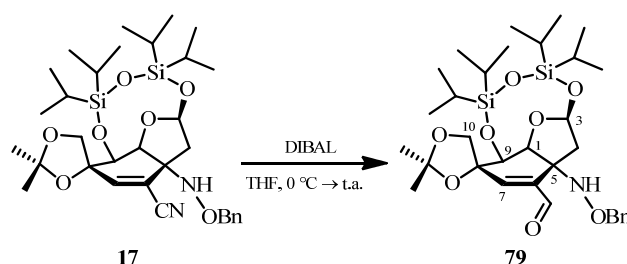
²¹⁷ Para una revisión de los datos espectroscópicos del cianoaminoaldehído **74**, véase la página 594.

²¹⁸ En el espectro de ¹H-RMN, se muestran dos señales a δ 4.82 y 4.81 ppm, asignables a los protones H-1 y H-9, que aparecen como dos dobletes muy distorsionados con apariencia de *sist. AB*.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $C_{32}H_{51}N_2O_7Si_2$ ($M+H$) $^+$ 631.3235; encontrado 631.3238.

IR (film): ν 3249, 2946, 2868, 2225, 1630, 1497, 1464, 1382, 1370, 1320, 1306, 1287, 1254, 1215, 1142, 1105, 1080, 1050, 992, 961, 887, 866, 833, 756, 698 cm^{-1} .

3.4.2. Preparación de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (79)



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**17**) (185 mg, 0.293 mmol) en THF (15 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL²¹⁹ (1.0 M en tolueno, 1.17 mL, 1.173 mmol).²²⁰ La disolución se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas más. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (15 mL) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de NaCl sat. (8 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

²¹⁹ Ver: Referencia 41.

²²⁰ Ver: Referencia 157.

columna (hexano/AcOEt, 15:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**79**) (89 mg, rto. 48%) como un sólido blanco.

R_f = 0.31 (TLC, hexano/AcOEt, 8:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3):²²¹ δ 9.36 (1H, s, CHO), 7.27-7.14 (5H, m, Ph), 6.58 (1H, s, H-7), 6.15 (1H, s, NH), 5.48 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-3), 4.78 (1H, *parte A sist. AB*, J = 2.8 Hz, H-1), 4.73 (1H, *parte A sist. AB*, J = 2.8 Hz, H-9), 4.65 (1H, *parte A sist. AB*, J = 12.1 Hz, OCH_2Ph), 4.56 (1H, *parte A sist. AB*, J = 9.3 Hz, H-10), 4.53 (1H, *parte B sist. AB*, J = 12.1 Hz, OCH_2Ph), 3.67 (1H, *parte B sist. AB*, J = 9.3 Hz, H-10'), 2.21 (1H, dd, J = 14.2, 5.0 Hz, H-4), 2.00 (1H, d, J = 14.2 Hz, H-4'), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.11-0.95 (28H, m, TIPDS).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.9 (CHO), 156.2 (C-7), 137.7 (C-6), 137.3, 128.4, 127.9, 127.8, 109.8, 96.8 (C-3), 82.0 (C-8), 81.4 (C-1), 76.1, 71.3 (C-9), 69.4 (C-10), 66.4 (C-5), 44.9 (C-4), 27.7, 26.1, 17.9, 17.8, 17.6, 17.4, 17.3, 17.0, 16.8, 14.6, 13.8, 13.2, 12.7.

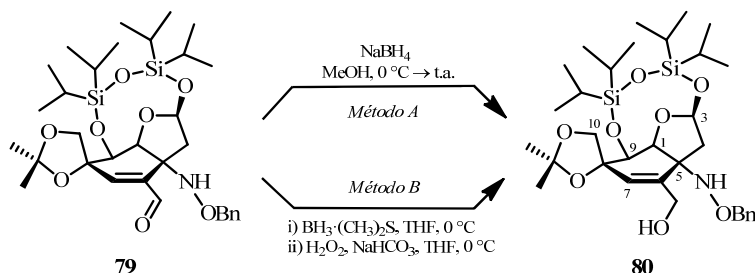
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 634 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 656 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

HRMS (*ESI*⁺): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{NO}_8\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 634.3231; encontrado 634.3246.

IR (film): ν 3436, 2945, 2868, 1677, 1634, 1464, 1370, 1255, 1205, 1130, 1090, 1052, 1004, 920, 885, 838, 747, 701, 605 cm^{-1} .

²²¹ En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, se muestran dos señales a δ 4.78 y 4.73 ppm, asignables a los protones H-1 y H-9, que aparecen como dos dobletes muy distorsionados con apariencia de *sist. AB*.

3.4.3. Preparación de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (80**)**



Método A

Sobre una suspensión fina de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**79**) (141 mg, 0.222 mmol) en MeOH (5.5 mL) se adicionó, a 0 °C, NaBH₄²²² (10 mg, 0.245 mmol).²²³ La suspensión se agitó a 0 °C durante 15 min. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (11 mL) y AcOEt (11 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (6 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**80**) (134 mg, rto. 95%) como un sólido blanco.

²²² Ver: Referencia 39.

²²³ Como ejemplo de reducción de aldehídos α,β-insaturados en sistemas cíclicos, ver: Massy, D. J.; Wyss, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1037-1057.

Método B

Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**79**) (49 mg, 0.077 mmol) en THF (2 mL) se adicionó, a 0 °C, BH₃·(CH₃)₂S²²⁴ (1.0 M en CH₂Cl₂, 0.39 mL, 0.386 mmol). La disolución se agitó a 0 °C durante 45 min. A continuación, se añadió, a 0 °C, H₂O₂ (33% en H₂O, 1.0 mL, 43.222 mmol) y NaHCO₃ sat. (1 mL).²²⁵ La mezcla se agitó durante 5 min. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, AcOEt (2 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**80**) (33 mg, rto. 67%) como un sólido blanco.

R_f = 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 2:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.27 (5H, m, Ph), 5.75 (1H, t, *J* = 1.1 Hz, H-7), 5.59 (1H, *s*_{ancho}, NH), 5.57 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-3), 4.84 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 3.0 Hz, H-1), 4.72 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 3.0 Hz, H-9), 4.71 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 13.1 Hz, OCH₂Ph), 4.67 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 13.1 Hz, OCH₂Ph), 4.50 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 8.9 Hz, H-10), 4.25 (1H, dd, *J* = 13.2, 1.1 Hz, CH₂OH), 4.07 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, CH₂OH), 3.60 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 8.9 Hz, H-10'), 2.73 (1H, *s*_{ancho}, OH), 2.36 (1H, dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, H-4), 1.88

²²⁴ Ver: Referencia 72.

²²⁵ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634.

(1H, d, $J = 14.1\text{Hz}$, H-4'), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.14-1.04 (22H, m, TIPDS), 1.02-0.98 (6H, m, TIPDS).

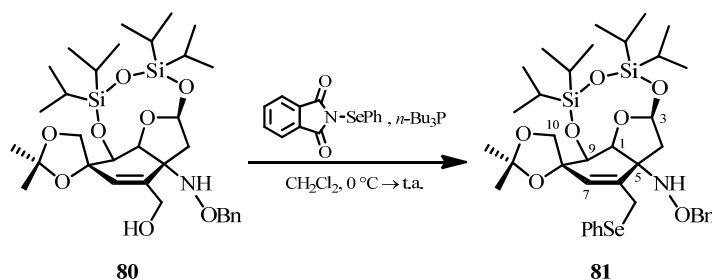
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 137.3, 134.9 (C-6), 134.2 (C-7), 128.7, 128.6, 128.3, 109.1, 96.8 (C-3), 82.8 (C-8), 80.7 (C-1), 76.8, 71.9 (C-9), 69.8 (C-10), 69.2 (C-5), 63.9 (CH₂OH), 43.8 (C-4), 27.8, 26.5, 18.1, 18.0, 17.8, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 14.5, 14.0, 13.5, 12.9.

LRMS (API-ES⁺): m/z 636 (M+H)⁺, 658 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₂H₅₄NO₈Si₂ (M+H)⁺ 636.3388; encontrado 636.3375.

IR (film): ν 3415, 3060, 3027, 2945, 2896, 2868, 1651, 1497, 1464, 1368, 1253, 1213, 1121, 1090, 1048, 992, 885, 834, 747, 698 cm⁻¹.

3.4.4. Preparación de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-[(fenilselanil)metil]-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**81**)



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**80**) (71 mg, 0.112 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) se adicionó, a 0 °C, *N*-fenilselanilftalimida

(88 mg, 0.290 mmol) y *n*-Bu₃P (80 µL, 0.313 mmol).²²⁶ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 50:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-[(fenilselanil)metil]-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**81**) (72 mg, rto. 83 %) como un sólido blanco.

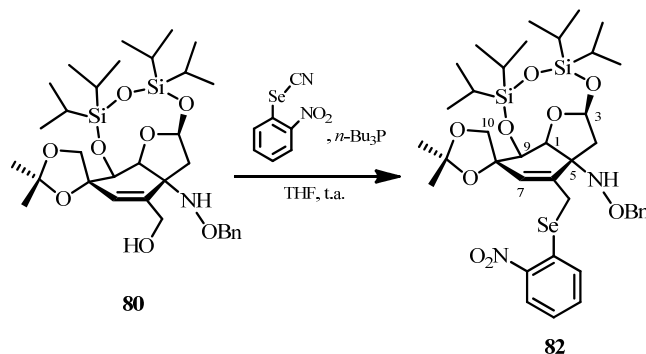
R_f = 0.26 (TLC, hexano/AcOEt, 20:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):²²⁷ δ 7.53-7.48 (2H, m, SePh), 7.33-7.25 (8H, m, SePh y Ph), 5.56 (1H, s, H-7), 5.52 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-3), 5.42 (1H, *s*_{ancho}, NH), 4.76 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 2.9 Hz, H-1), 4.67 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 2.9 Hz, H-9), 4.66 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.60 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.0 Hz, OCH₂Ph), 4.44 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 8.9 Hz, H-10), 3.54 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.2 Hz, CH₂SePh), 3.48 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.2 Hz, CH₂SePh), 3.44 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 8.9 Hz, H-10'), 2.62 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, H-4), 1.72 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H-4'), 1.41 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.13-0.97 (28H, m, TIPDS).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 718 (M-57)⁺, 776 (M+H)⁺, 798 (M+Na)⁺.

²²⁶ Como ejemplo de formación de selanil derivados a partir de alcoholes mediante este procedimiento experimental, ver: Iso, Y.; Nishitani, Y. *Heterocycles* **1998**, 48, 2287-2308.

²²⁷ En el espectro de ¹H-RMN, se muestran dos señales a δ 4.76 y 4.67 ppm, asignables a los protones H-1 y H-9, que aparecen como dos dobletes muy distorsionados con apariencia de *sist. AB*.



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-6-(hidroximetil)-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**80**) (84 mg, 0.132 mmol) en THF (1 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, (2-nitrofenil)selenocianato (37 mg, 0.158 mmol) y *n*-Bu₃P (40 µL, 0.158 mmol).²²⁸ Después de agitar la disolución durante 3 horas, se añadió, a temperatura ambiente, (2-nitrofenil)selenocianato (74 mg, 0.319 mmol) y *n*-Bu₃P (82 µL, 0.322 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. Pasado ese tiempo, al crudo de reacción se le añadió *celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-6-{[(2-

²²⁸ Como ejemplo de formación de selanil derivados a partir de alcoholes mediante este procedimiento experimental, ver: Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.

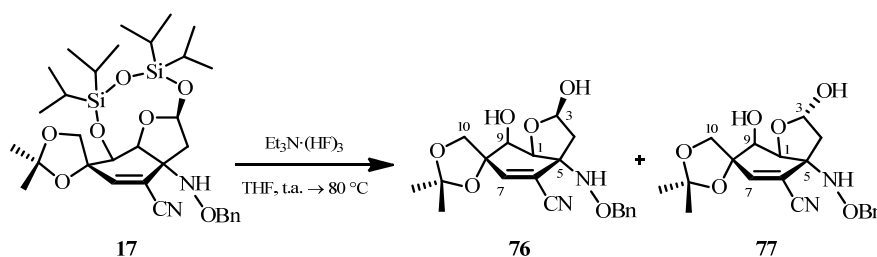
nitrofenil)selanil]metil}-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**82**) (80 mg, rto. 74 %) como un aceite amarillento.

$R_f = 0.28$ (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3):²²⁹ δ 8.31 (1H, dm, $J = 8.5$ Hz, CH_2SeAr), 7.54-7.40 (3H, m, CH_2SeAr), 7.36-7.29 (5H, m, Ph), 5.93 (1H, s, H-7), 5.60 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 5.44 (1H, s, NH), 4.82 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 3.0$ Hz, H-1), 4.76 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 3.0$ Hz, H-9), 4.70 (2H, s, OCH_2Ph), 4.52 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.2$ Hz, H-10), 3.63 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.2$ Hz, H-10'), 3.48 (2H, s, CH_2SeAr), 2.50 (1H, dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz, H-4), 1.74 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-4'), 1.44 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.15-0.98 (28H, m, TIPDS).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 821 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 843 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

3.4.6. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**76**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**77**)

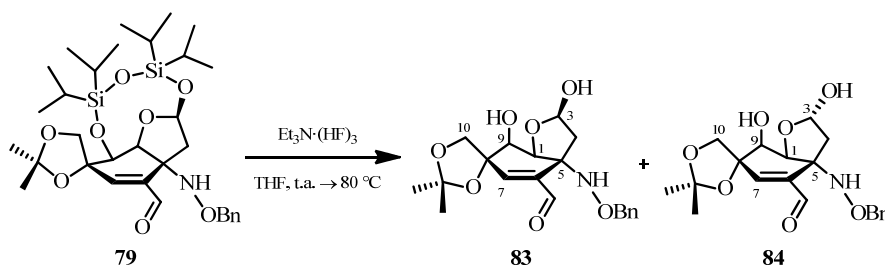


Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**17**) (65 mg, 0.103 mmol)

²²⁹ En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, aparecen dos señales a δ 4.82 y 4.76 ppm, asignables a los protones H-1 y H-9, que aparecen como dos dobletes muy distorsionados con apariencia de *sist. AB*.

en THF (5.8 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ ²³⁰ (1.54 mL, 9.272 mmol).²³¹ La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de NaHCO_3 sat. hasta pH = 8. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (10 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**76**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**77**)²³² en proporción (2:1)²³³ (43 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.²³⁴

3.4.7. Preparación de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (83**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**84**)**



²³⁰ Ver: Referencia 118.

²³¹ Ver: Referencia 119.

²³² Ver: Referencia 211.

²³³ Ver: Referencia 212.

²³⁴ Para una revisión de todos los datos espectroscópicos de los 3-*epi*-aminohemiacetales **76** y **77**, véanse las páginas 601-602.

Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-3,9-*O*-(1,1,3,3-tetra-isopropildisiloxano-1,3-diil)-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**79**) (62 mg, 0.098 mmol) en THF (5.5 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, Et₃N·(HF)₃²³⁵ (1.46 mL, 8.800 mmol).²³⁶ La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 17 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de NaHCO₃ sat. hasta pH = 8. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (10 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**83**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**84**)²³⁷ en un proporción (7.5:1)²³⁸ (40 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

R_f = 0.45 (TLC, hexano/AcOEt, 1:5).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.50 (1H (**83**), s, CHO), 9.49 (1H (**84**), s, CHO), 7.32 (5H (**83**), s, Ph), 7.30 (5H (**84**), s, Ph), 6.69 (1H (**83**), d, J = 1.1 Hz, H-7), 6.67 (1H (**84**), *s*_{ancho}, H-7), 6.56 (1H (**83**), s, NH), 6.35 (1H (**84**), *s*_{ancho}, NH), 5.77 (1H (**84**), *s*_{ancho}, H-3), 5.49 (1H (**83**), dd, J = 11.2, 4.5 Hz, H-3), 4.84-4.56 (3H (**83**) y 3H (**84**), m, OCH₂Ph y H-1), 4.40 (1H (**84**), *parte A sist. AB*, J = 9.6 Hz, H-

²³⁵ Ver: Referencia 118.

²³⁶ Ver: Referencia 119.

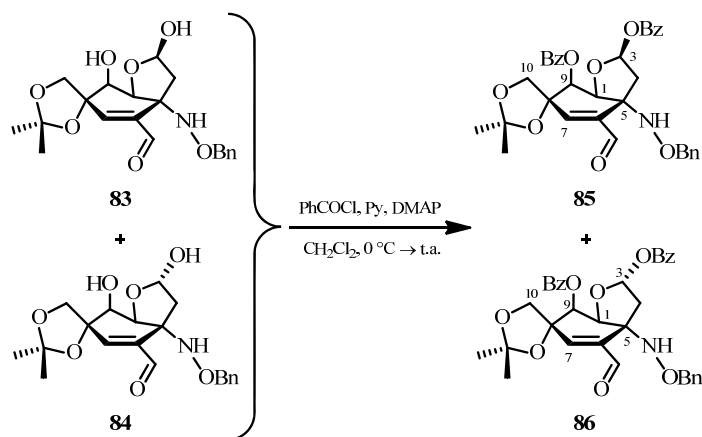
²³⁷ Los 3-*epi*-formilhemiacetales **83** y **84** no son separables por cromatografía en las condiciones ensayadas. Su asignación fue realizada en base a las constantes de acoplamiento de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.77, 5.49, 2.41, 2.23, 2.07 y 1.93 ppm y comparando estos datos con los obtenidos para los 3-*epi*-cianohemiacetales **76** y **77**.

²³⁸ La proporción de los compuestos **83** y **84** fue determinada midiendo las integrales de las señales que aparecen en el espectro de ¹H-RMN a δ 5.77 y 5.49 ppm.

10), 4.34 (1H (**83**), *parte A sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-10), 4.16-3.96 (2H (**83**) y 2H (**84**), m, H-9 y H-10'), 3.65 (1H (**84**), s_{ancho} , OH), 3.39 (1H (**84**), s_{ancho} , OH), 2.41 (1H (**84**), dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz, H-4), 2.37 (1H (**83**), s_{ancho} , OH), 2.23 (1H (**83**), d, $J = 13.7$ Hz, H-4), 2.07 (1H (**83**), dd, $J = 13.7, 4.5$ Hz, H-4'), 2.05 (1H (**83**), s, OH), 1.93 (1H (**84**), dd, $J = 14.8, 3.7$ Hz, H-4'), 1.47 (6H (**84**), s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.46 (3H (**83**), s, CH_3), 1.44 (3H (**83**), s, CH_3).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 374 ($\text{M}-17$)⁺, 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 414 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

3.4.8. Preparación de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (85**) y *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**86**)**



Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**83**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-

***rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (85)**

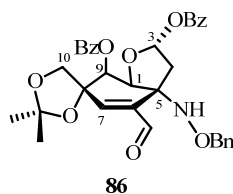


²³⁹ Ver: Referencia 238.
²⁴⁰ Ver: Referencia 141a.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.64 (1H, s, CHO), 8.12 (2H, dm, $J = 8.3$ Hz, OBz), 7.82 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, OBz), 7.65-7.28 (11H, m, OBz y Ph), 6.87 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-7), 6.49 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-3), 6.48 (1H, *s_{ancho}*, NH), 5.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-9), 4.93 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, OCH₂Ph), 4.78 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.5$ Hz, H-10), 4.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-1), 3.86 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.5$ Hz, H-10'), 2.63 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, H-4), 2.50 (1H, d, $J = 14.1$ Hz, H-4'), 1.26 (3H, s, CH₃), 1.25 (3H, s, CH₃).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 478 (M-121)⁺, 600 (M+H)⁺, 622 (M+Na)⁺, 1221 (2M+Na)⁺.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (86)**

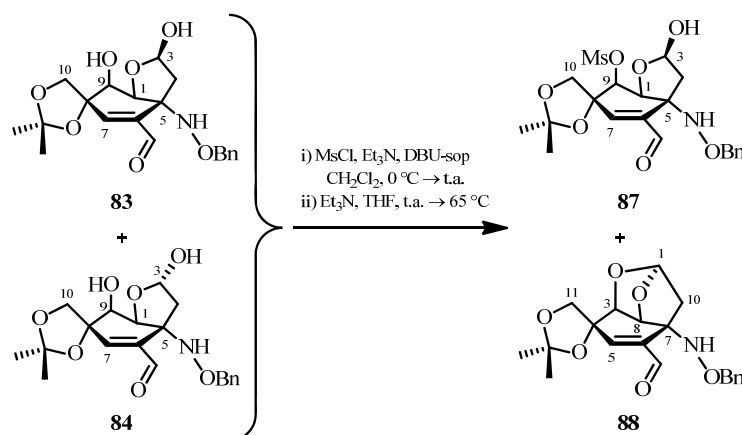


$R_f = 0.26$ (TLC, hexano/AcOEt, 3:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (1H, s, CHO), 8.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, OBz), 8.00 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, OBz), 7.64-7.22 (11H, m, OBz y Ph), 6.84 (1H, s, H-7), 6.56 (1H, *s_{ancho}*, NH), 6.48 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, H-3), 5.99 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-9), 4.93 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.81 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.82-4.74 (2H, m, H-1 y H-10), 4.04 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.7$ Hz, H-10'), 2.54 (1H, dd, $J = 14.5, 5.6$ Hz, H-4), 2.45 (1H, dd, $J = 14.5, 2.8$ Hz, H-4'), 1.27 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, s, CH₃).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 478 (M-121)⁺, 600 (M+H)⁺, 622 (M+Na)⁺, 1221 (2M+Na)⁺.

3.4.9. Reacción de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (83) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (84) y MsCl y Et₃N y DBU-soportada

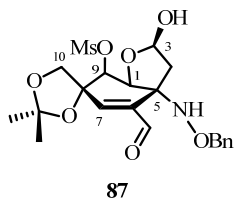


Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**83**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**84**) en proporción (7.5:1)²⁴¹ (35 mg, 0.089 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₃N (25 µL, 0.179 mmol) y cloruro de mesilo (8 µL, 0.098 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A continuación se añadió, a 0 °C, DBU soportada (1.15 mmol/ g, 77 mg, 0.089 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas más. Seguidamente, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (1 mL). A continuación, se añadió, a temperatura ambiente, Et₃N (12 µL, 0.089 mmol) y se calentó a 65 °C durante 17 horas. Pasado ese tiempo, la

²⁴¹ Ver: Referencia 238.

suspensión se filtró a vacío en un embudo Büchner. El sólido se lavó alternativamente con CH_2Cl_2 y MeOH ($\times 3$). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-formil-3,8,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-9-[(metanosulfonil)oxi]-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**87**) (16 mg, rto. 38%) y *rac*-(1*S*,3*S*,4*R*,7*R*,8*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-formil-4,11-dihidroxi-4,11-*O*-isopropiliden-4-metil-2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]dec-5-eno (**88**) (13 mg, rto. 39%) ambos como un aceite incoloro.

***rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(Benciloxi)amino]-6-formil-3,8,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-9-[(metanosulfonil)oxi]-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**87**)**

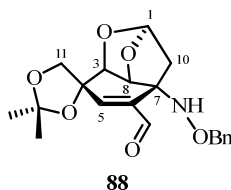


$R_f = 0.23$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.47 (1H, s, CHO), 7.32 (5H, s, Ph), 6.70 (1H, s, H-7), 5.63 (1H, s, NH), 5.43 (1H, s_{ancho}, H-3), 5.04 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-9), 4.89 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-1), 4.79 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.68 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.40 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, H-10), 4.01 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.8$ Hz, H-10'), 3.07 (3H, s, SO_2CH_3), 2.22 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-4), 2.12 (1H, dd, $J = 14.2, 5.0$ Hz, H-4'), 1.47 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$).

LRMS (*API-ES*⁺): m/z 374 ($\text{M}-95$)⁺, 452 ($\text{M}-17$)⁺, 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 492 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

***rac*-(1*S*,3*S*,4*R*,7*R*,8*S*)-7-[(Benciloxi)amino]-6-formil-4,11-dihidroxi-4,11-*O*-isopropiliden-4-metil-2,9-dioxatriciclo[5.2.1.0^{3,8}]dec-5-eno (88)**



$R_f = 0.58$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, CHO), 7.37-7.25 (5H, m, Ph), 6.61 (1H, s_{ancho} , NH), 6.43 (1H, dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, H-5), 5.65 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-1), 4.92 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-8), 4.80 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.70 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.2$ Hz, OCH₂Ph), 4.28 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-11), 4.00-3.94 (2H, m, H-3 y H-11'), 1.72 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-10), 1.62 (1H, dd, $J = 12.1, 2.5$ Hz, H-10'), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.45 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 193.3 (CHO), 144.9 (C-6), 143.4 (C-5), 137.6, 128.6, 128.8, 128.1, 111.9, 102.6 (C-1), 79.0 (C-8), 77.8 (C-4), 77.1 (C-3), 76.9, 71.8 (C-11), 62.0 (C-7), 46.3 (C-10), 27.6, 26.4.

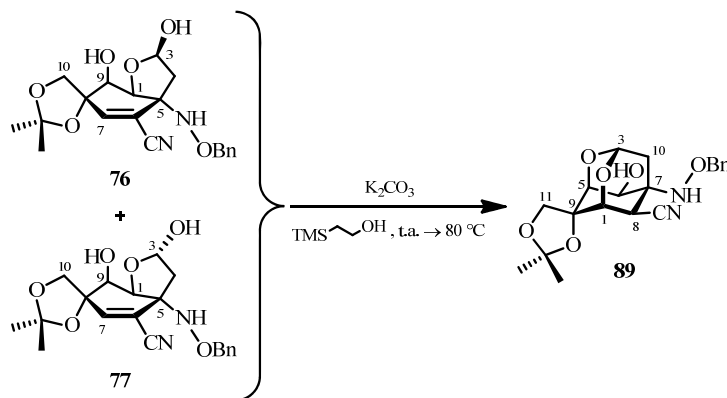
LRMS (*API-ES*⁺): m/z 356 (M-17)⁺, 374 (M+H)⁺.

IR (film): ν 2989, 2928, 2873, 1687, 1646, 1497, 1455, 1373, 1295, 1261, 1213, 1163, 1060, 1022, 978, 913, 878, 847, 810, 753, 699 cm⁻¹.

3.5. Preparación de compuestos tricíclicos metildioxadamantánicos, Estructuras VIII

3.5.1. Preparación de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (89)

Método A



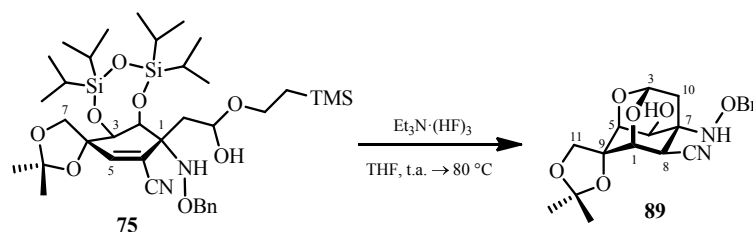
Sobre una disolución de una mezcla de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**76**) y *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-3,8,9,10-tetrahidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-eno (**77**) en proporción (2:1)²⁴² (38 mg, 0.098 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K₂CO₃ (0.6 mg, 0.004 mmol).²⁴³ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 horas. Pasado ese tiempo, se volvió a añadir, a 0 °C, una catidad catalítica de K₂CO₃ (0.6 mg, 0.004 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL) y

²⁴² Ver: Referencia 212.

²⁴³ Ver: Referencia 177.

AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (7×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**89**) (31 mg, rto. 82%) como un aceite incoloro.

Método B



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-[(benciloxi)amino]-6-ciano-2,3,4,7-tetrahidroxi-1-{2-hidroxi-2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-4,7-*O*-isopropiliden-4-metil-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)ciclohex-5-eno (**75**) (20 mg, 0.027 mmol) en THF (2 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, $\text{Et}_3\text{N} \cdot (\text{HF})_3$ (0.16 mL, 0.961 mmol). La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 15.5 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de NaHCO_3 sat. hasta pH = 8. Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (10×4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**89**) (14 mg, rto. cuant.) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.45$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.35 (5H, m, Ph), 5.61 (1H, s, NH), 5.10 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-3), 4.80 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.76 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.29 (1H, *parte A sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-11), 4.22 (1H, *parte B sist. AB*, $J = 9.6$ Hz, H-11'), 4.12-4.09 (2H, m, H-1 y H-6), 3.93 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-5), 3.60 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-8), 2.39 (1H, s_{ancho} , (C-6)-OH), 1.88 (1H, dt, $J = 12.8, 1.8$ Hz, H-10), 1.67 (1H, dt, $J = 12.8, 1.8$ Hz, H-10'), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3).

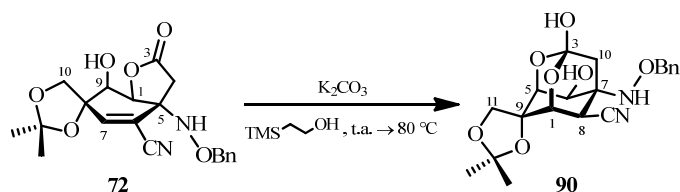
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 137.0, 128.7, 128.6, 128.4, 117.4 (CN), 111.5, 91.6 (C-3), 77.0, 76.6 (C-5), 76.2 (C-9), 74.3 (C-1), 71.5 (C-11), 64.7 (C-6), 55.9 (C-7), 33.7 (C-8), 27.8 (C-10), 26.9, 26.6.

LRMS (API-ES^+): m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 411 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 389.1713; encontrado 389.1711.

IR (film): ν 3467, 3255, 2989, 2945, 2876, 2247, 1710, 1606, 1497, 1455, 1385, 1375, 1338, 1308, 1261, 1217, 1161, 1132, 1099, 1060, 1019, 1005, 987, 928, 901, 885, 854, 806, 754, 700 cm^{-1} .

3.5.2. Reacción de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona (72) y K_2CO_3 y 2-(trimetilsilil)etanol



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-6-ciano-8,9,10-trihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxabicyclo[4.3.0]non-6-en-3-ona

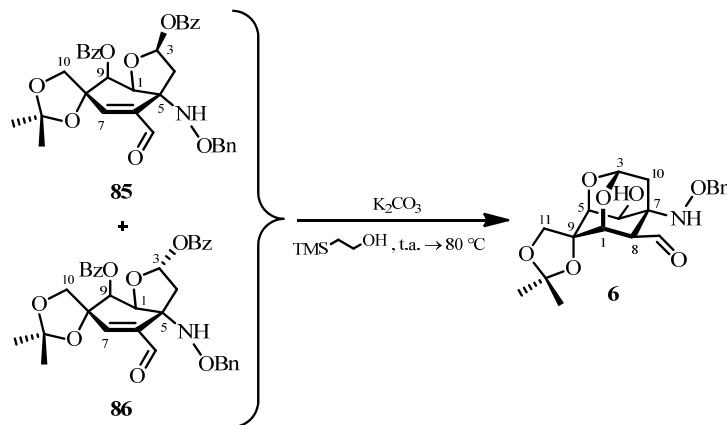
(**72**) (29 mg, 0.075 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K₂CO₃ (0.4 mg, 0.003 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 3.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (6 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa se agitó, a temperatura ambiente, durante 15 horas con una mezcla AcOEt/MeOH (1:1) (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Ambos residuos se purificaron por cromatografía en columna (AcOEt/MeOH, 5:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*S*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-3,6,9,11-tetrahidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (**90**) (14 mg, rto. 46%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.50 (TLC, AcOEt/MeOH, 4:1).

LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 387 (M-17)⁺, 405 (M+H)⁺, 427 (M+Na)⁺, 847 (2M+39)⁺.

3.5.3. Preparación de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (6)

Método A



Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*S*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxa-biciclo[4.3.0]non-6-eno (**85**) (17 mg, 0.028 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K_2CO_3 (0.2 mg, 0.001 mmol).²⁴⁴ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1 M (4 mL) y AcOEt (4 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida.

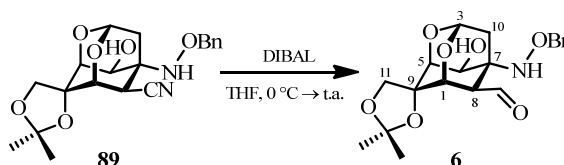
Sobre una disolución de *rac*-(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5-[(benciloxi)amino]-3,9-bis(benzoiloxi)-6-formil-8,10-dihidroxi-8,10-*O*-isopropiliden-8-metil-2-oxa-

²⁴⁴ Ver: Referencia 177.

biciclo[4.3.0]non-6-eno (**86**) (24 mg, 0.040 mmol) en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL) se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K₂CO₃ (0.2 mg, 0.001 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (4 mL) y AcOEt (4 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida.

El residuo obtenido en ambas reacciones, como un aceite incoloro, se disolvió en 2-(trimetilsilil)etanol (0.5 mL). A continuación, se adicionó, a 0 °C, una cantidad catalítica de K₂CO₃ (0.4 mg, 0.003 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 21.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (5 mL) y AcOEt (5 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (5 × 4 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**6**) (19 mg, rto. 71 %) como un aceite incoloro.

Método B



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-ciano-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo

[3.3.1.1^{3,7}]decano (**89**) (31 mg, 0.080 mmol) en THF (4 mL) se adicionó, a 0 °C, DIBAL²⁴⁵ (1.0 M en tolueno, 0.32 mL, 0.319 mmol).²⁴⁶ La disolución se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó, a 0 °C, AcOEt (4 mL) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se adicionó, a 0 °C, una disolución acuosa de NaCl sat. (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (6 × 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**6**) (8 mg, rto. 26%) como un aceite incoloro.

R_f = 0.40 (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.88 (1H, s, CHO), 7.41-7.31 (5H, m, Ph), 6.10 (1H, *s_{ancho}*, NH), 5.06 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-3), 4.72 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 12.5 Hz, OCH₂Ph), 4.68 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 12.5 Hz, OCH₂Ph), 4.34 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.5 Hz, H-11), 4.31 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-1), 4.26 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.5 Hz, H-11'), 4.12 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-6), 3.97 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-5), 3.16 (1H, s, H-8), 2.50 (1H, *s_{ancho}*, (C-6)-OH), 1.89 (1H, dt, *J* = 12.7, 1.9 Hz, H-10), 1.68 (1H, dt, *J* = 12.7, 1.9 Hz, H-10'), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 201.7 (CHO), 137.2, 128.6, 128.5, 128.3, 111.1, 92.1 (C-3), 76.7 (C-9), 76.6, 76.4 (C-5), 73.5 (C-1), 71.7 (C-11), 65.4 (C-6), 56.2 (C-7), 48.9 (C-8), 27.7 (C-10), 27.1, 26.7.

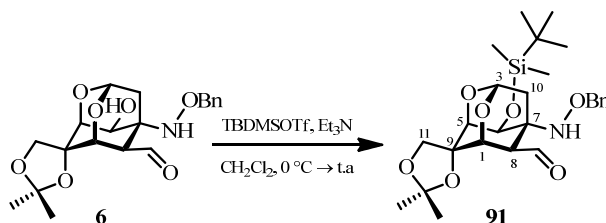
LRMS (*API-ES*⁺): *m/z* 392 (M+H)⁺, 414 (M+Na)⁺.

²⁴⁵ Ver: Referencia 41.

²⁴⁶ Como ejemplo de reducción de un grupo ciano con DIBAL, ver: Ihara, M.; Katsumata, A.; Egashira, M.; Suzuki, S.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5560-5566.

IR (film): ν 3440, 2917, 1715, 1654, 1454, 1371, 1256, 1096, 1056 cm^{-1} .

3.5.4. Reacción de de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (6) y TBDMSOTf y Et₃N



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-8-formil-6,9,11-trihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano (**6**) (32 mg, 0.082 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se adicionó, a 0 °C, Et₃N (27 μ L, 0.196 mmol) y TBDMSOTf (41 μ L, 0.180 mmol).²⁴⁷ La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se añadió, a 0 °C, una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (3 mL). Se separaron las fases en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (6 \times 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), obteniéndose *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-[(*tert*-butyldimetilsilil)oxi]-8-formil-9,11-dihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano (**91**) (30 mg, rto. 72%) como un aceite incoloro.

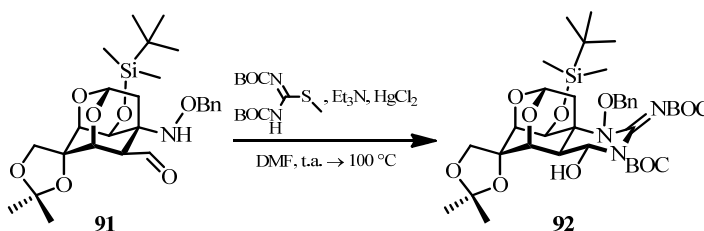
R_f = 0.46 (TLC, hexano/AcOEt, 5:1).

²⁴⁷ Ver: Referencia 143.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃):²⁴⁸ δ 10.03 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, CHO), 7.35-7.31 (5H, m, Ph), 5.74 (1H, s, NH), 5.07 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-3), 4.67 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.28 (1H, *parte A sist. AB*, *J* = 9.4 Hz, H-11), 4.28-4.26 (1H, m, H-1), 4.23 (1H, *parte B sist. AB*, *J* = 9.4 Hz, H-11'), 4.22-4.20 (1H, m, H-6), 3.87 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-5), 2.99-2.96 (1H, m, H-8), 1.91 (1H, dt, *J* = 12.8, 2.1 Hz, H-10), 1.67 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H-10'), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.38 (3H, s, CH₃), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.10 (6H, s, 2 × SiCH₃).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 506 (M+H)⁺, 528 (M+Na)⁺.

3.5.5. Reacción de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-8-formil-9,11-dihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**91**) y 1,3-bis[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-[(benciloxi)amino]-6-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-8-formil-9,11-dihidroxi-9,11-*O*-isopropiliden-9-metil-2,4-dioxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (**91**) (11 mg, 0.022 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a temperatura ambiente, 1,3-bis[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea (39 mg, 0.131 mmol), Et₃N (55 μL,

²⁴⁸ El espectro de ¹H-RMN muestra otro producto de estructura desconocida no descrito en la parte experimental para una mayor simplicidad.

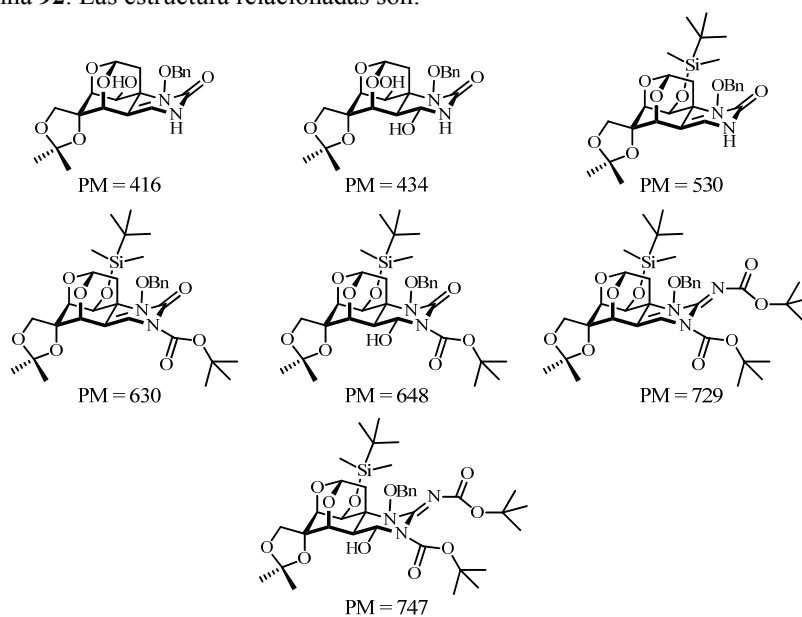
0.392 mmol) y HgCl_2 (36 mg, 0.131 mmol).²⁴⁹ La suspensión se calentó a 100 °C durante 22 horas. Pasado ese tiempo, se añadió nuevamente 1,3-bis[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea (39 mg, 0.131 mmol) y Et_3N (55 μL , 0.392 mmol) y se calentó a 100 °C durante 23 horas más. A continuación, la mezcla se diluyó con AcOEt (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa de CuSO_4 sat. (3×5 mL) y con una disolución acuosa de NaCl sat. (1×5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (1 mL). Sobre la disolución se añadió, a temperatura ambiente, 1,3-bis[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-metil-2-tiopseudourea (145 mg, 0.487 mmol), Et_3N (204 μL , 1.461 mmol) y HgCl_2 (132 mg, 0.487 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C durante 22 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se diluyó con AcOEt (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa de CuSO_4 sat. (3×5 mL) y con una disolución acuosa de NaCl sat. (1×5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 12:1), obteniéndose *rac*-(4*R*,4*aR*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,8*aR*,10*R*)-1-(benciloxi)-8-{[(*tert*-butildimetil)silil]oxi}-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-{[(*tert*-butoxi)carbonil]azanilideno}-4,6,11-trihidroxi-6,11-*O*-isopropiliden-6-metil-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahidro-1*H*-8*a*,10-metano-5,7-(epoximetanooxi)quinazolina (**92**) (5 mg, rto. 31%) como un aceite incoloro.

$R_f = 0.51$ (TLC, hexano/AcOEt, 1:1).

²⁴⁹ Como ejemplo para la formación de guanidinas cíclicas a partir de una amina y un aldehído, ver: (a) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511; (b) Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504; (c) Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshida, S.; Nagai, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1234-1242; (d) Ohya, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.

LRMS (*API-ES*⁺):²⁵⁰ m/z 417 (M-330)⁺, 434 (M-313)⁺, 534 (M-213)⁺, 629 (M-118)⁺, 650 (M-97)⁺, 727 (M-20)⁺, 748 (M+H)⁺.

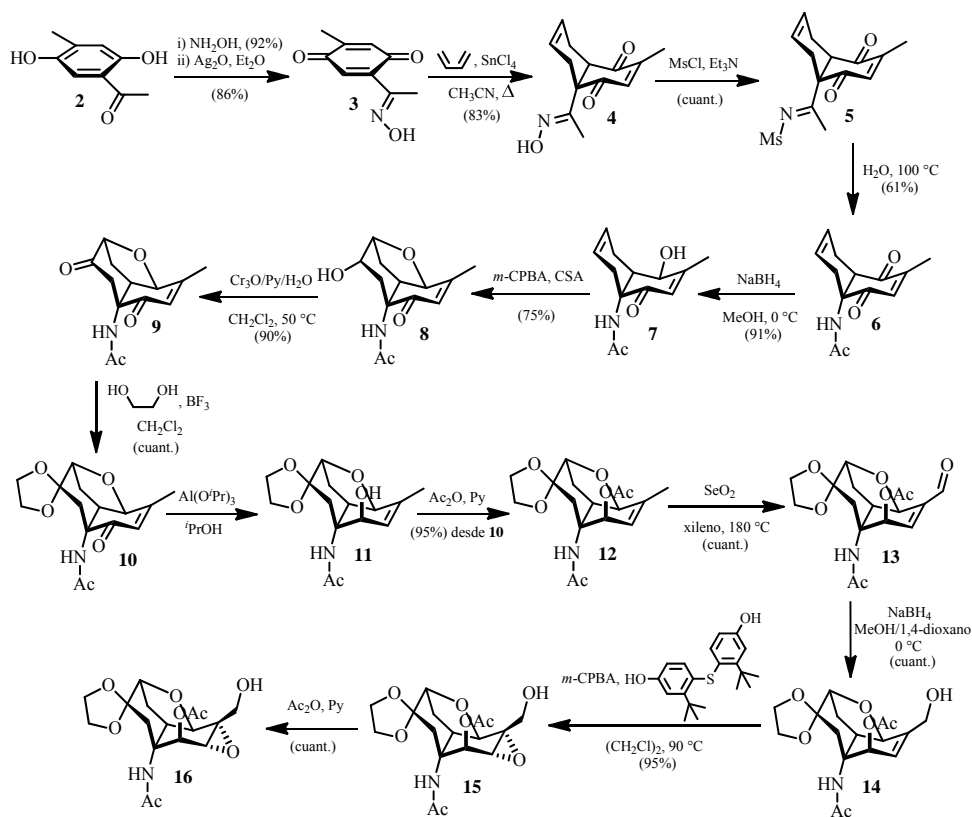
²⁵⁰ El espectro de LMRS (*API-ES*⁺) muestra picos de estructuras relacionadas con la guanidina **92**. Las estructura relacionadas son:



ANEXO A: SÍNTESIS TOTALES Y FORMALES DE TETRODOTOXINA

ANEXO A: SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA^{1,2}

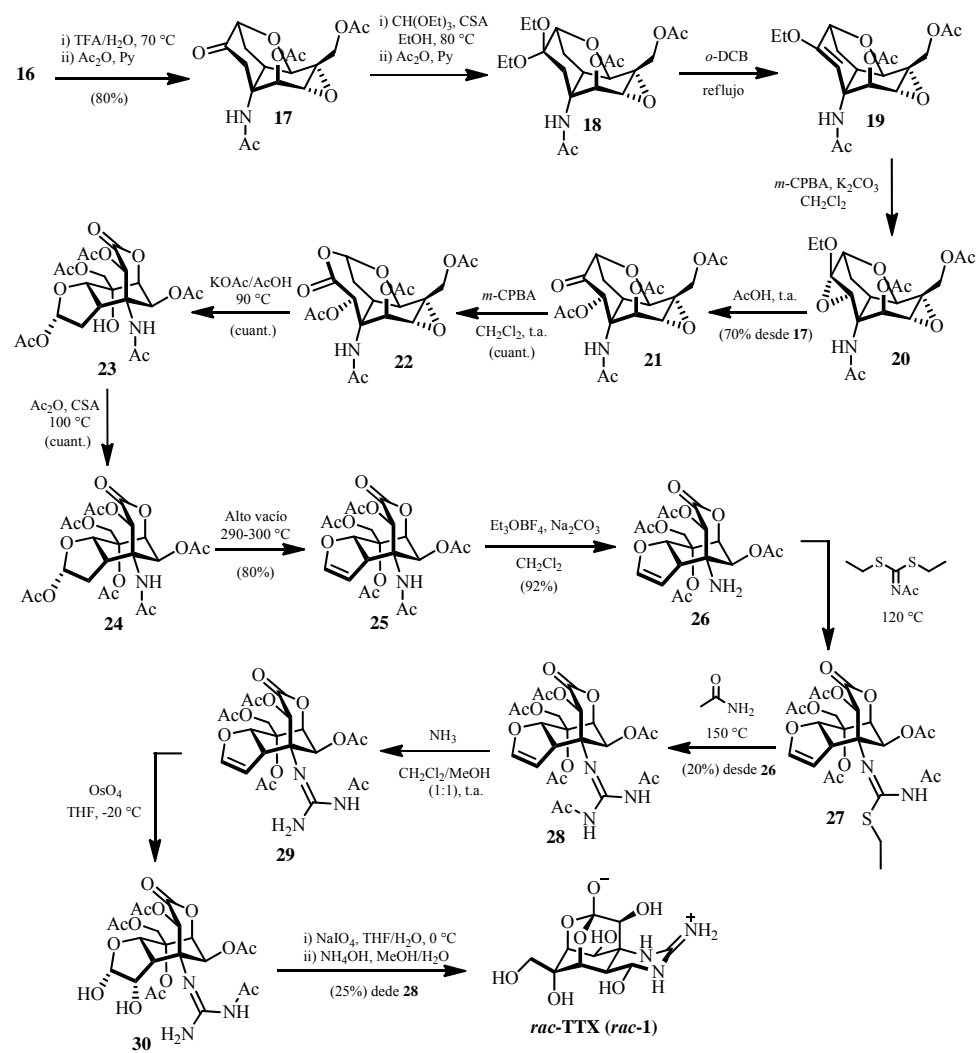
SÍNTESIS TOTAL DE *rac*-TETRODOTOXINA PROPUESTA POR KISHI³



¹ En el presente anexo, se describirán con detalle las síntesis de tetrodotoxina encontradas en la bibliografía, ordenadas cronológicamente por autores.

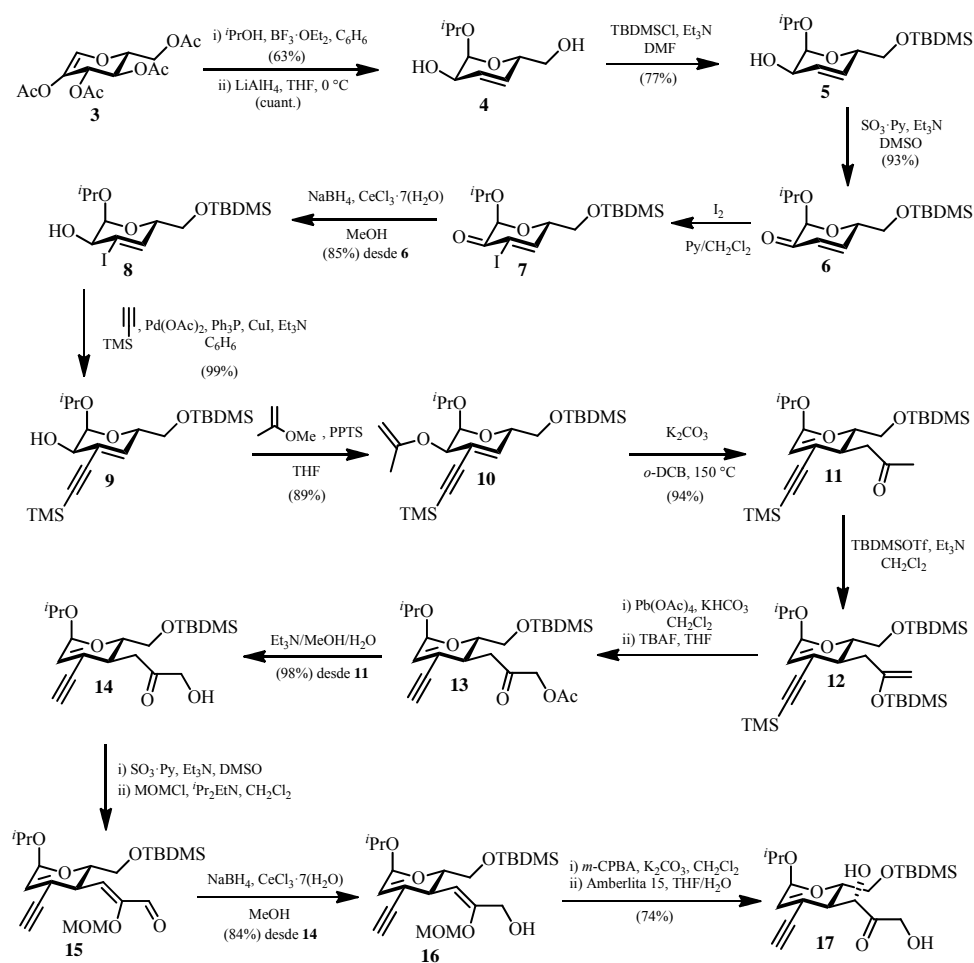
² La numeración de las estructuras mostradas en los esquemas del presente anexo, no está correlacionada con la numeración seguida en el apartado *Introducción* de la presente Tesis Doctoral para las estructuras comunes y será independiente para cada síntesis.

³ (a) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5127-5128. (b) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5129-5132. (c) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9217-9219. (d) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219-9221.

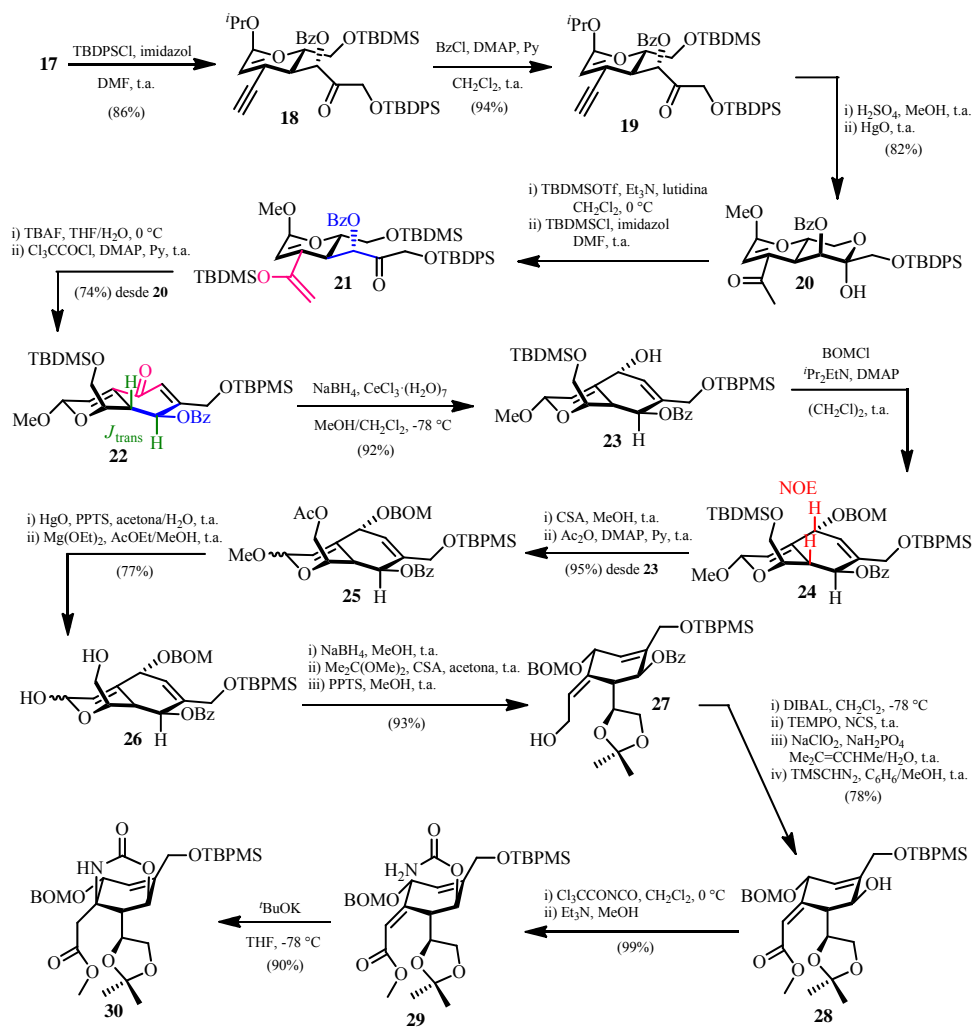


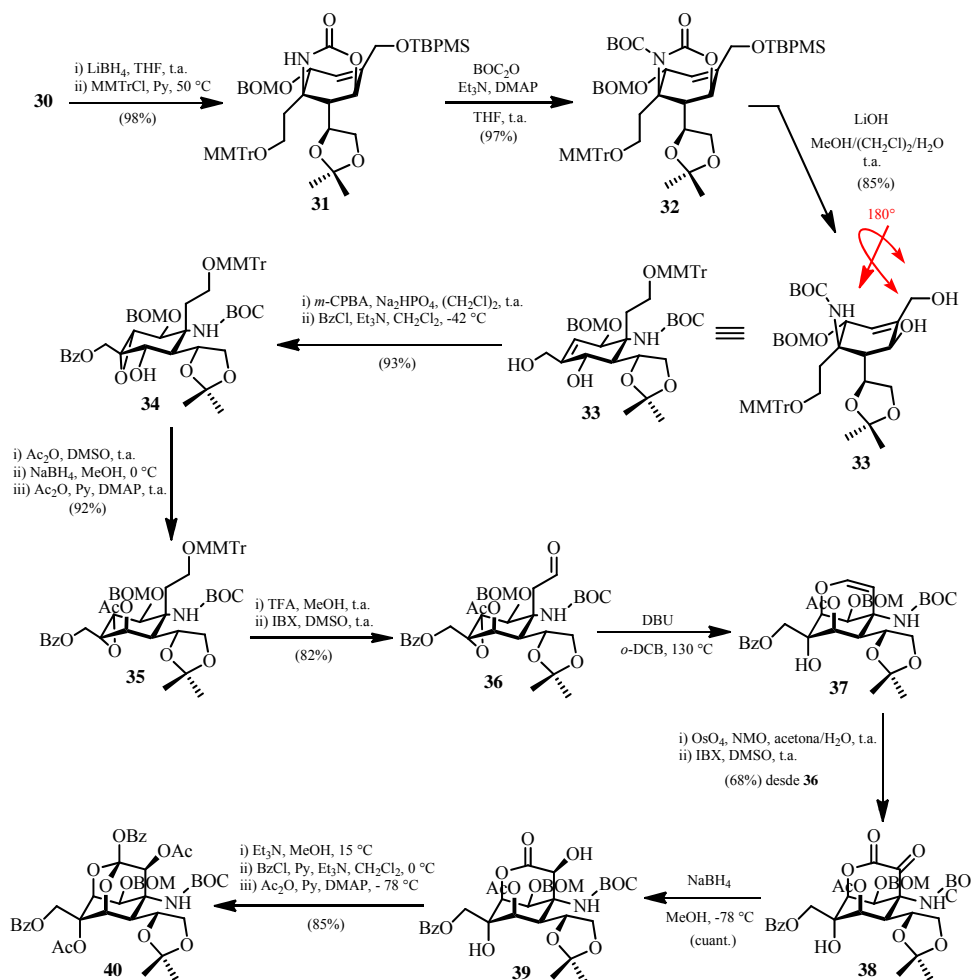
SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA PROPUESTAS POR ISOBE

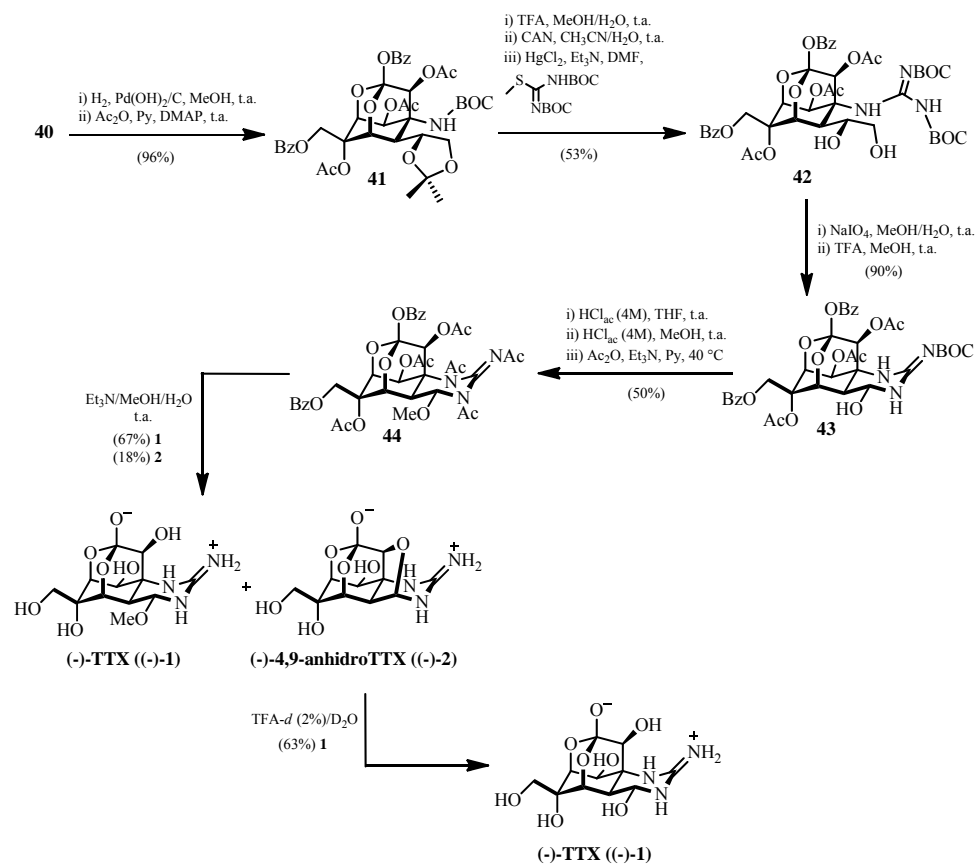
PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE (-)-TETRODOTOXINA⁴



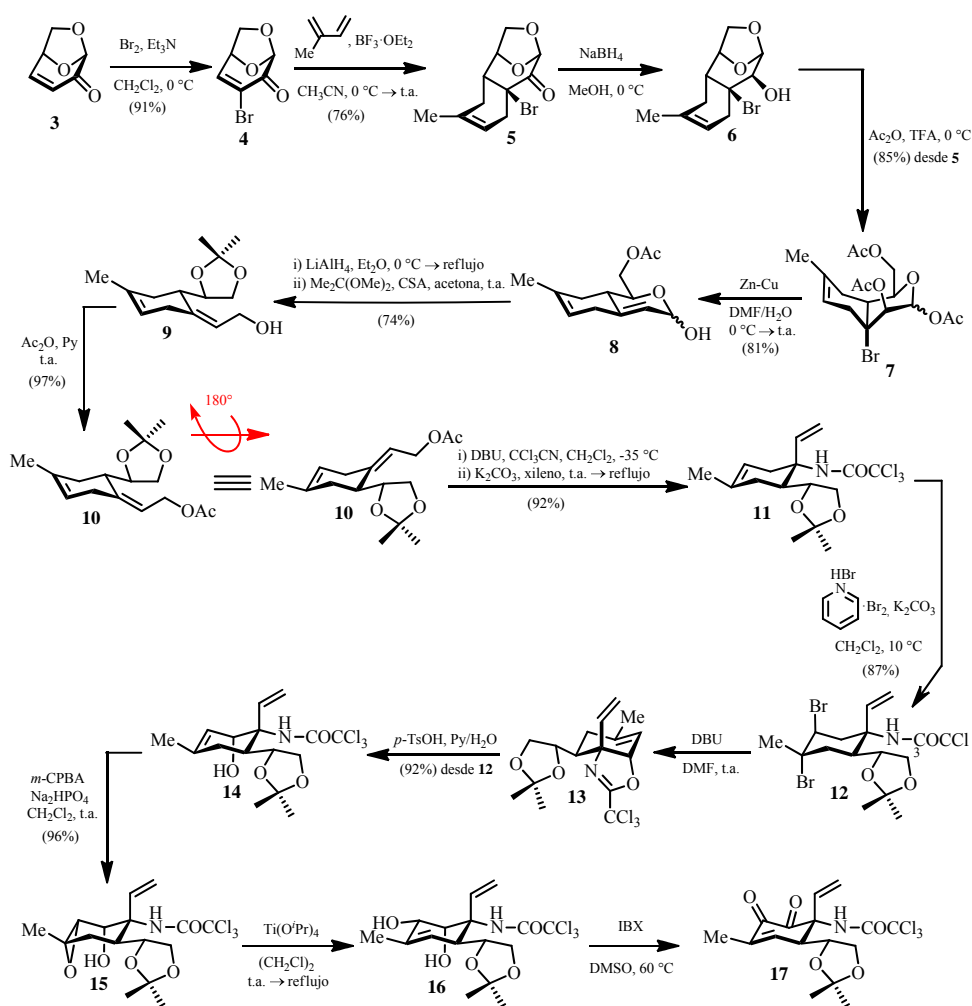
⁴ Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.



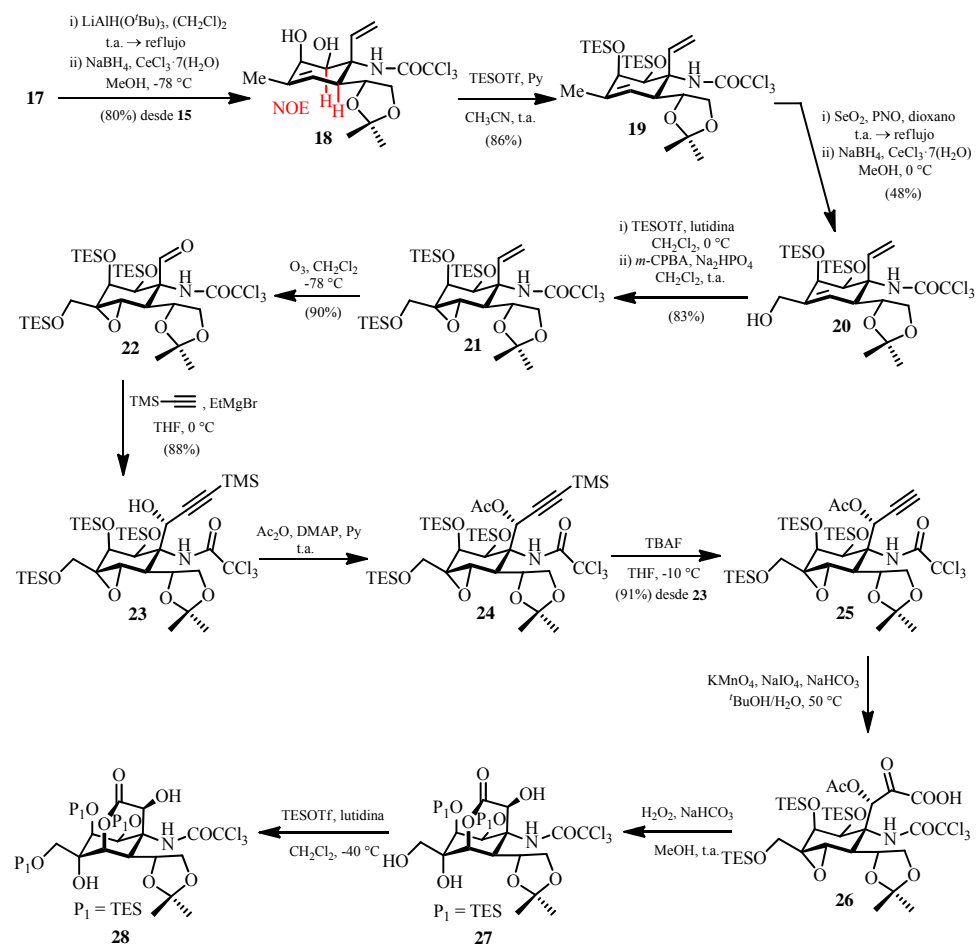


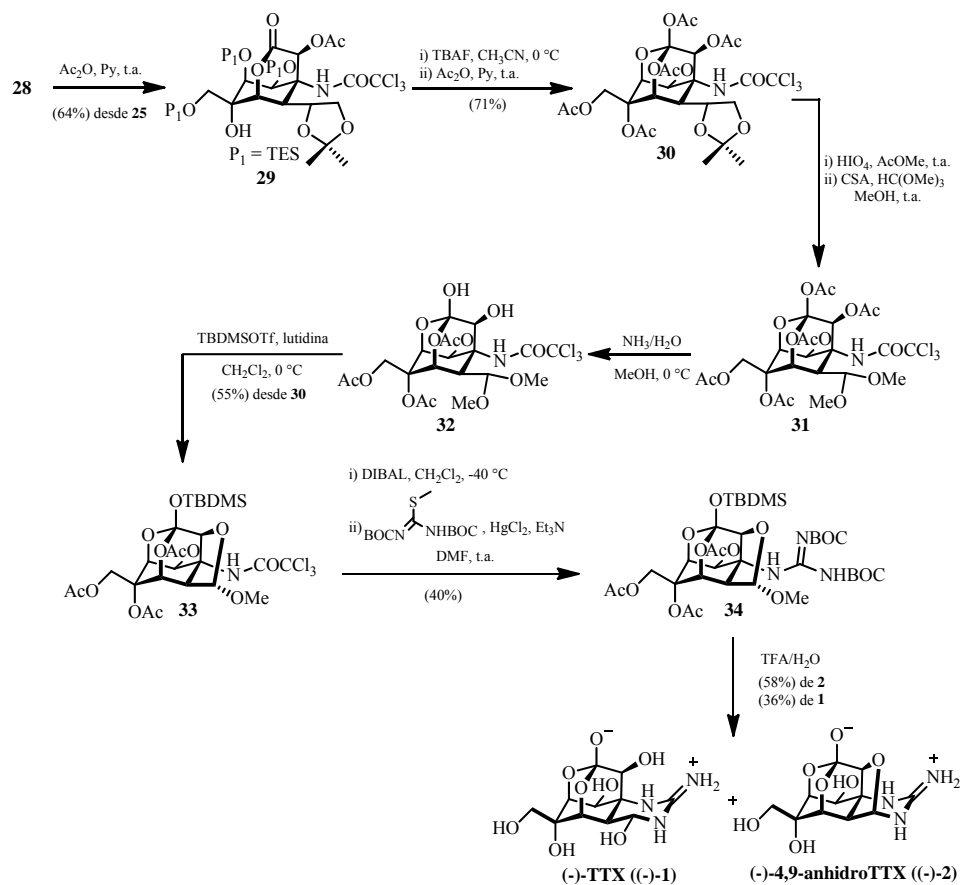


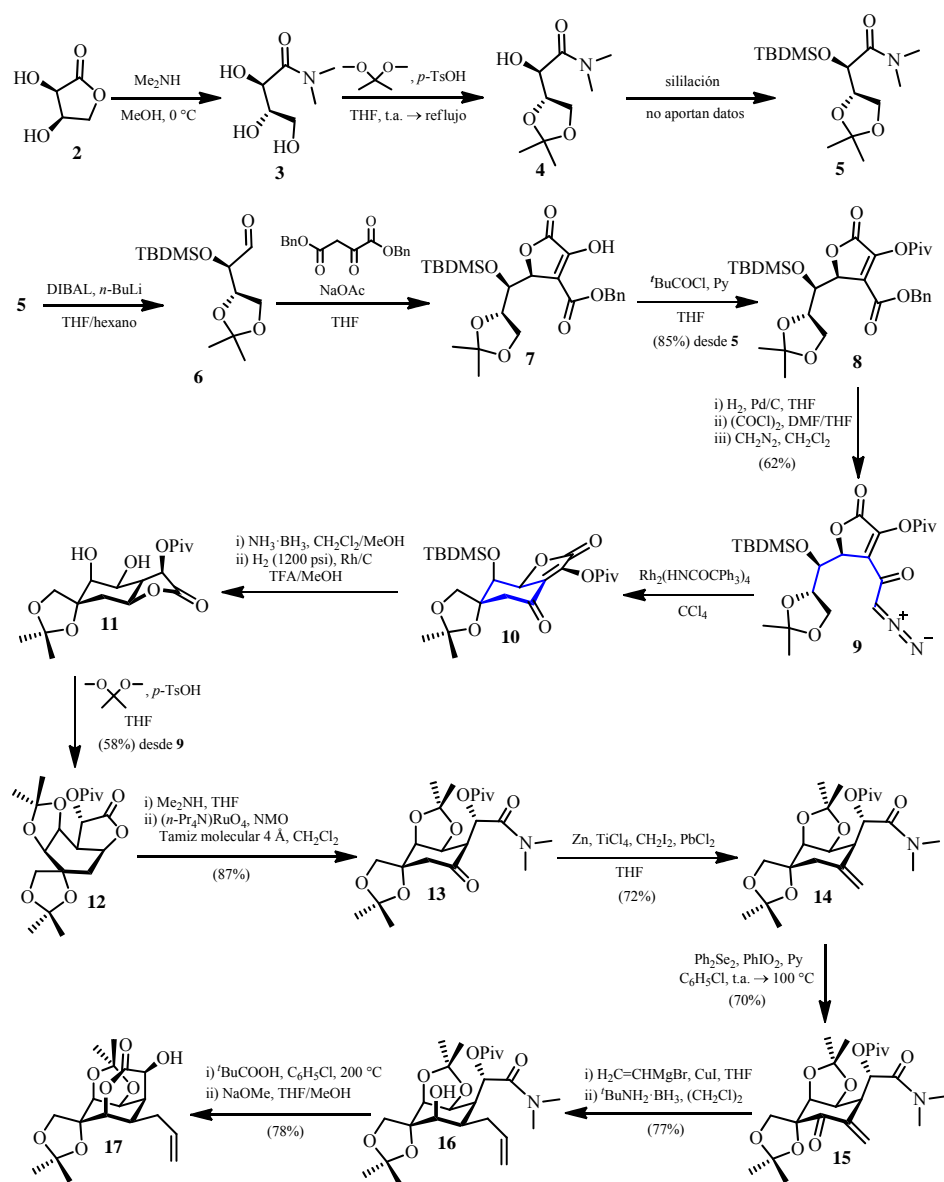
SEGUNDA SÍNTESIS TOTAL DE (-)-TETRODOTOXINA⁵



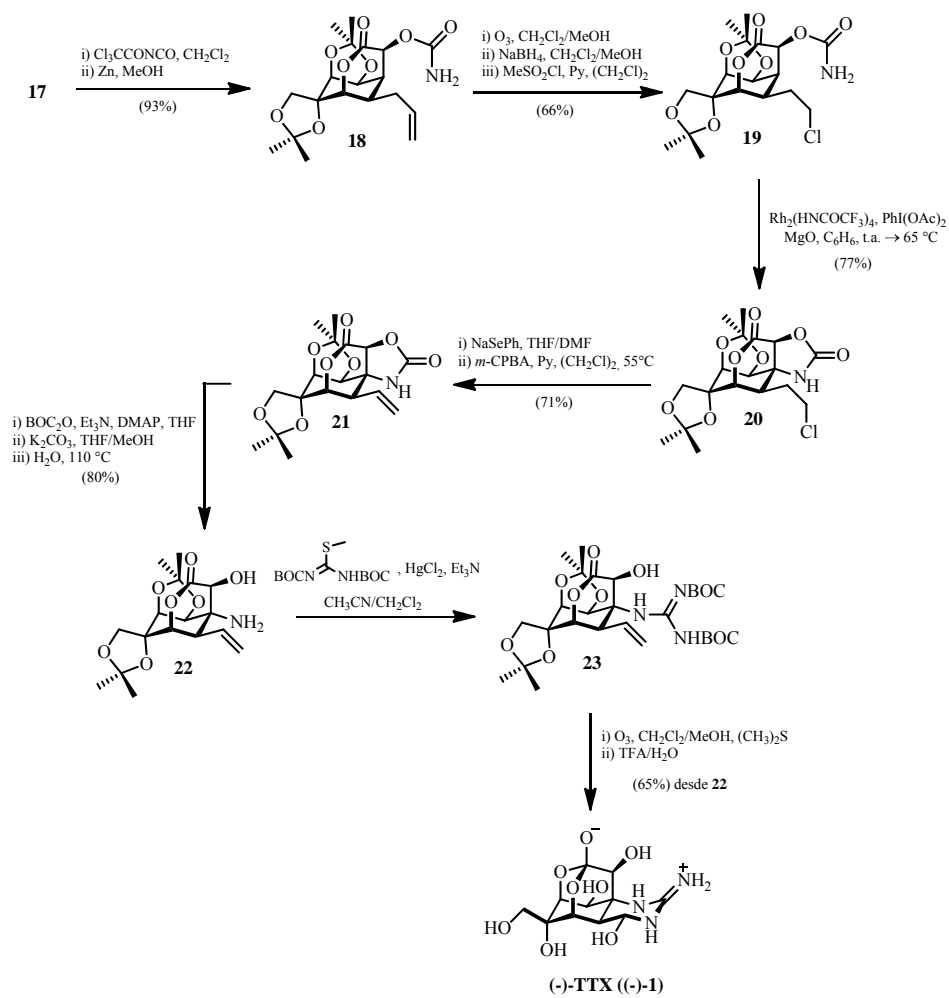
⁵ (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4782-4785. (b) Posteriormente, Isobe y col. publicaron (Urabe, D.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Asian J.* **2006**, 1-2, 125-135) una alternativa para sintetizar el α -cetoácido **26**. Se describe la oxidación del alquino **25** con el sistema $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}/\text{NaIO}_4$ no mejorando los resultados publicados en 2004.



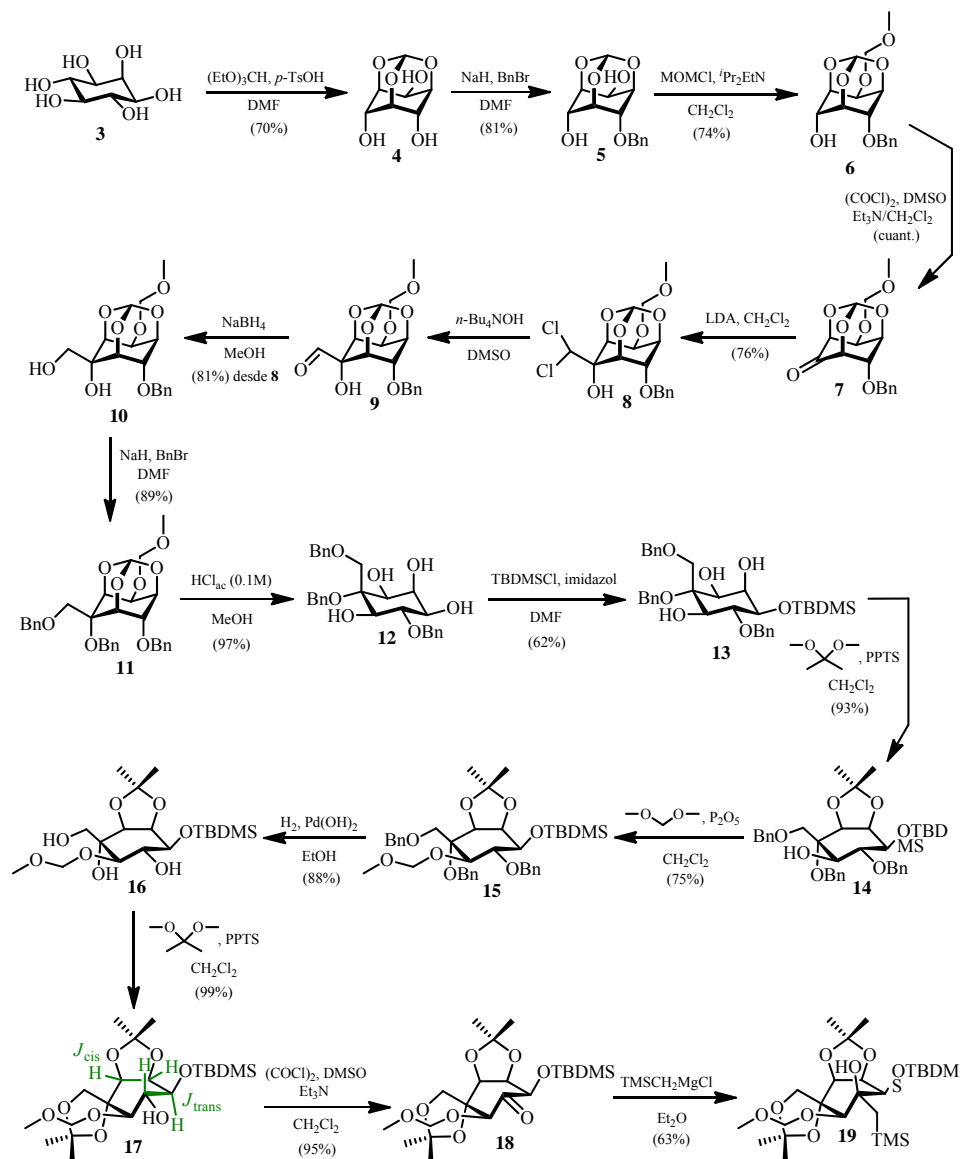


SÍNTESIS TOTAL DE (-)-TETRODOTOXINA PROPUESTA POR DU BOIS⁶

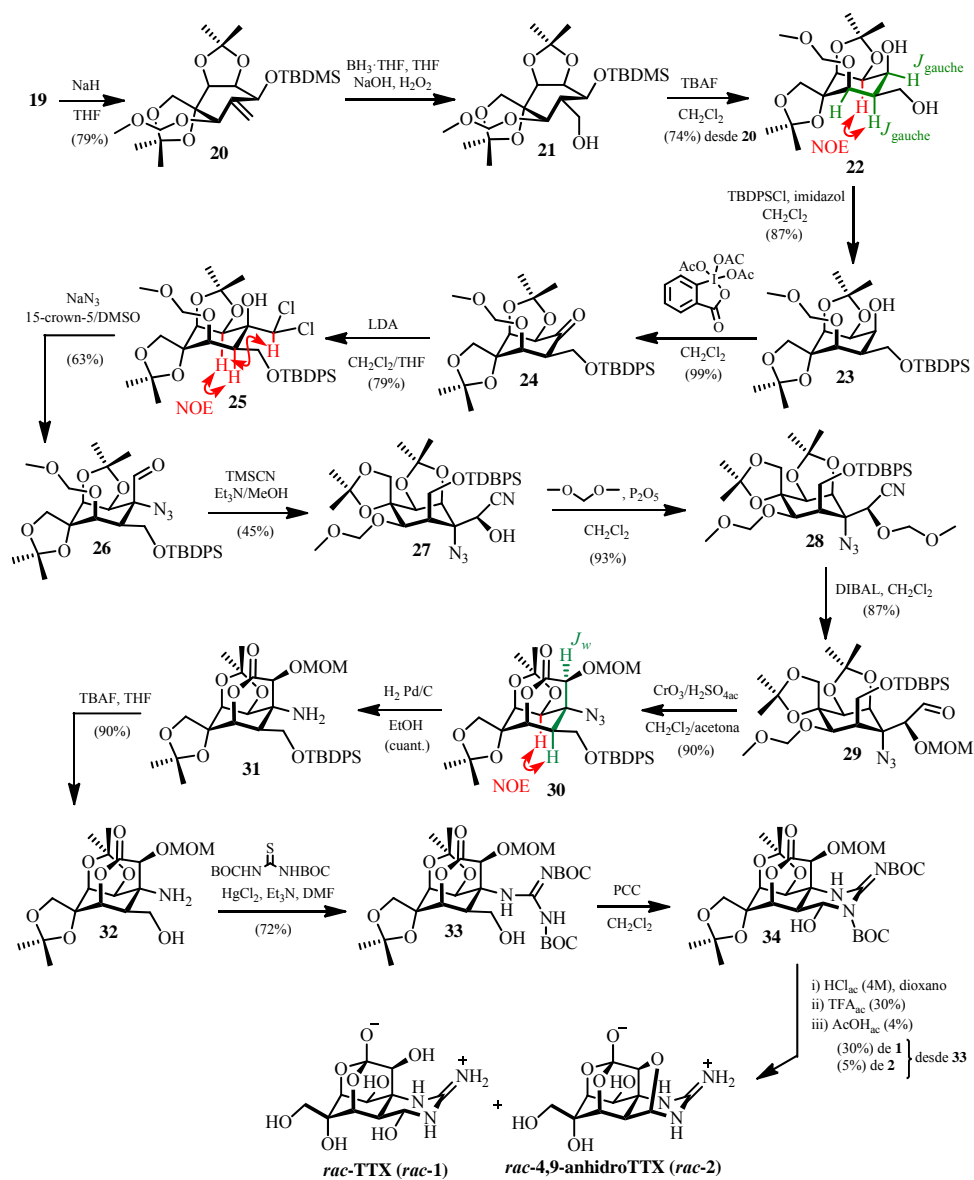
⁶ (a) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511. (b) Para la síntesis de la amida **4** ver: Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.

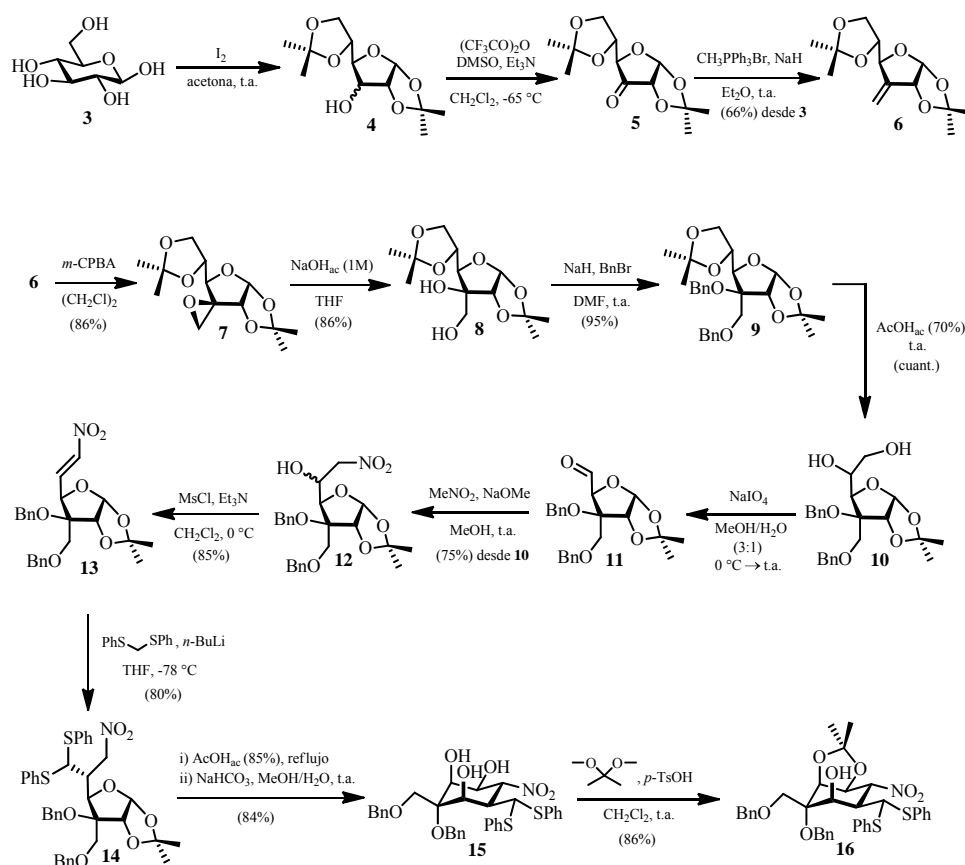


SÍNTESIS DE TETRODOTOXINA PROPUESTAS POR SATO

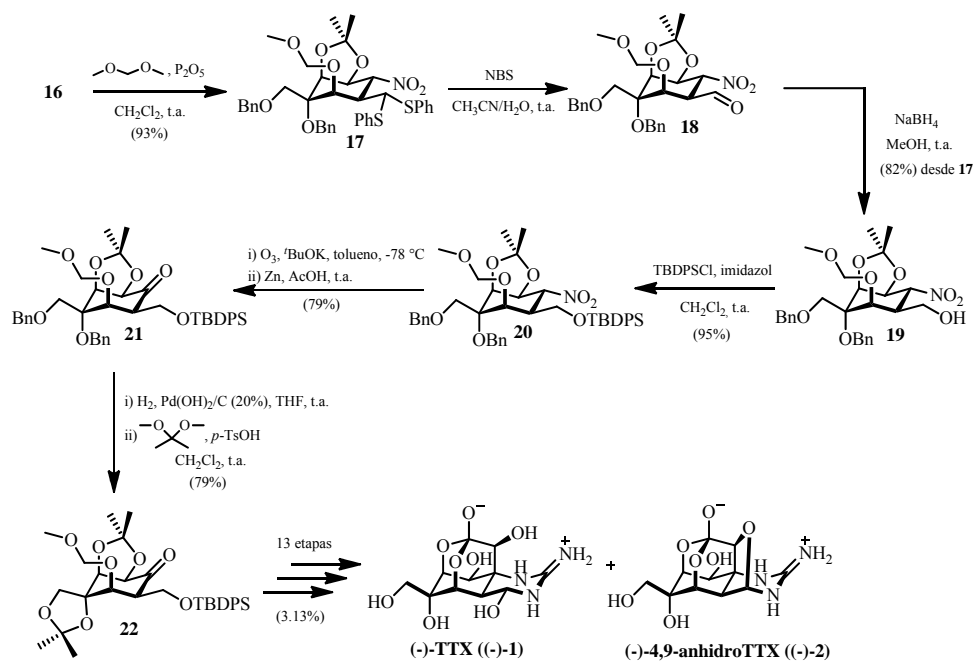
SÍNTESIS TOTAL DE *rac*-TETRODOTOXINA⁷

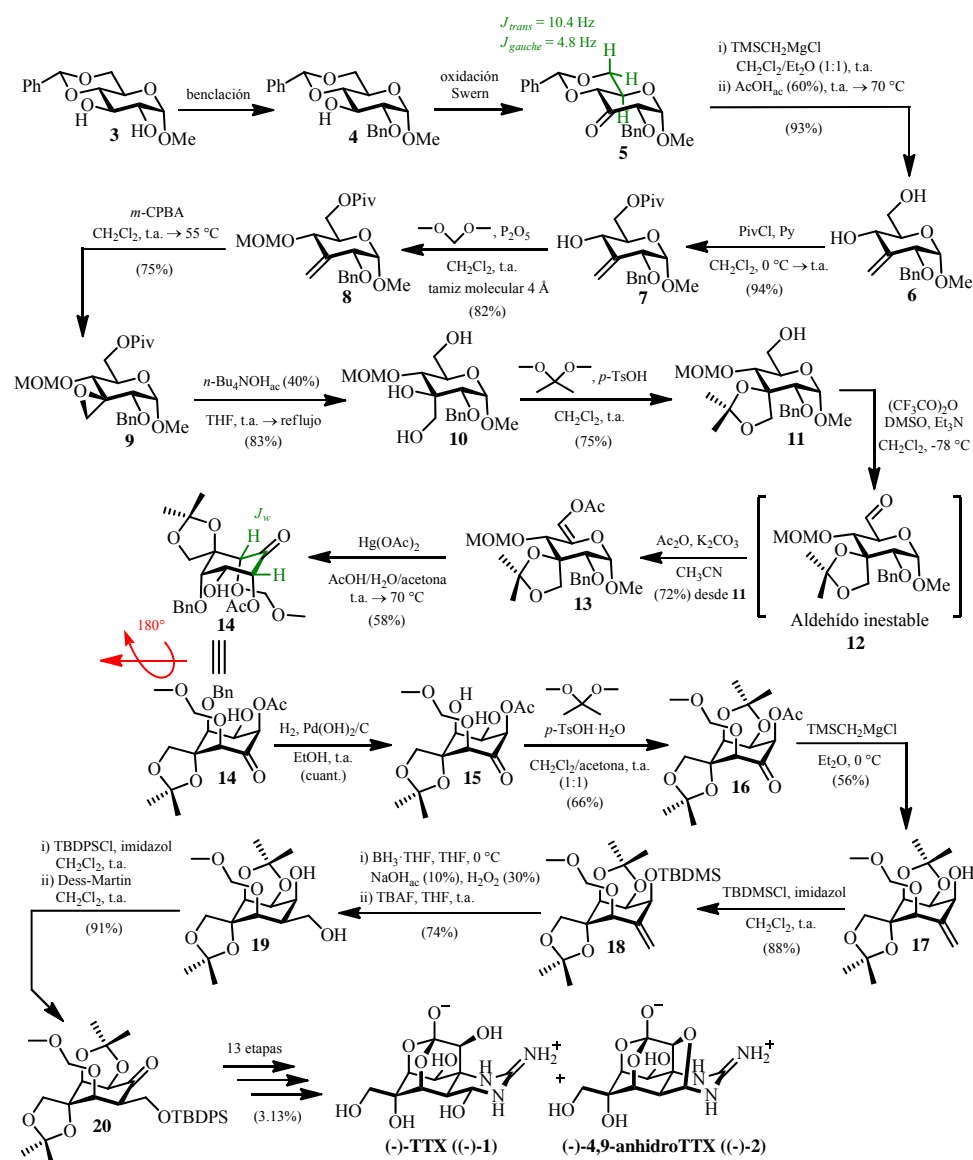
⁷ Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.



PRIMERA SÍNTESIS FORMAL DE (-)-TETRODOTOXINA⁸

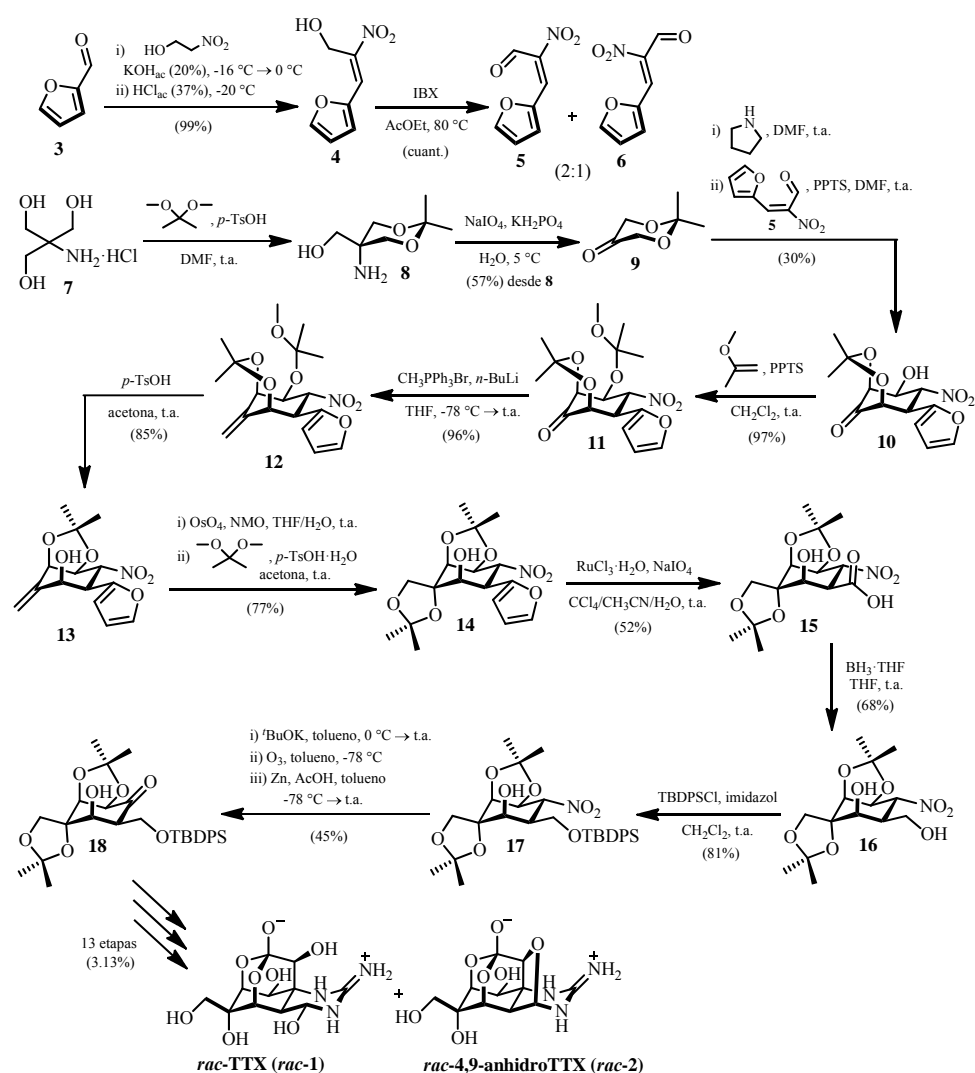
⁸ (a) Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshida, S.; Nagai, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1234-1242. (b) Para la síntesis de la furanosa **6** ver: (a) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415-3416; (b) Yoshimura, J.; Sato, K.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1977**, 1327-1330; (c) Szarek, W. A.; Jewell, J. S.; Szczerek, I.; Jones, J. K. N. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 4473-4476. (c) Para la preparación de (-)-TTX ((-)-**1**) a partir de la cetona **22**, ver: Referencia 7.



SEGUNDA SÍNTESIS FORMAL DE (-)-TETRODOTOXINA⁹

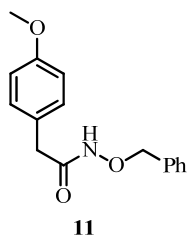
⁹ (a) Akai, S.; Seki, H.; Sugita, N.; Kogure, T.; Nishizawa, N.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Yoshimura, J.; Sato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 279-289. (b) El D-glucopiranosido **3** es un derivado de la D-glucosa disponible comercialmente. (c) Para la preparación de (-)-TTX ((-)-1) a partir de la cetona **20**, ver: Referencia 7.

SÍNTESIS FORMAL DE *rac*-TETRODOTOXINA PROPUESTA POR ALONSO¹⁰

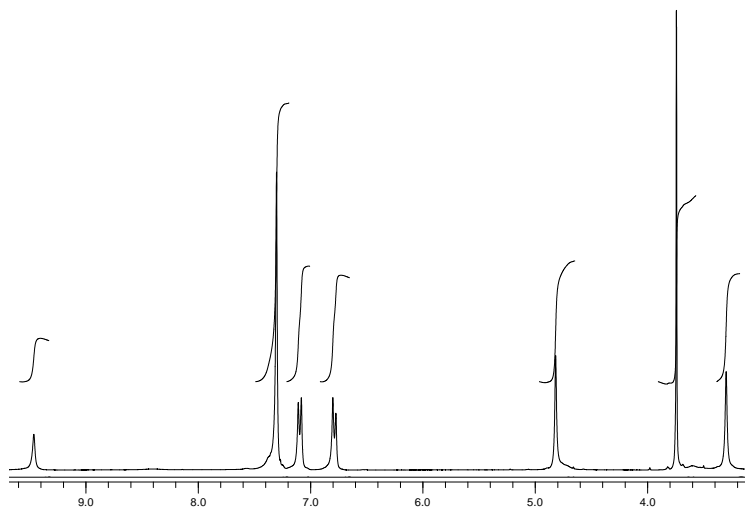


¹⁰ (a) Cagide-Fajín, F.; Alonso, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6741-6747. (b) Para la preparación de *rac*-TTX (*rac*-1) a partir de la cetona **18**, ver: Referencia 7.

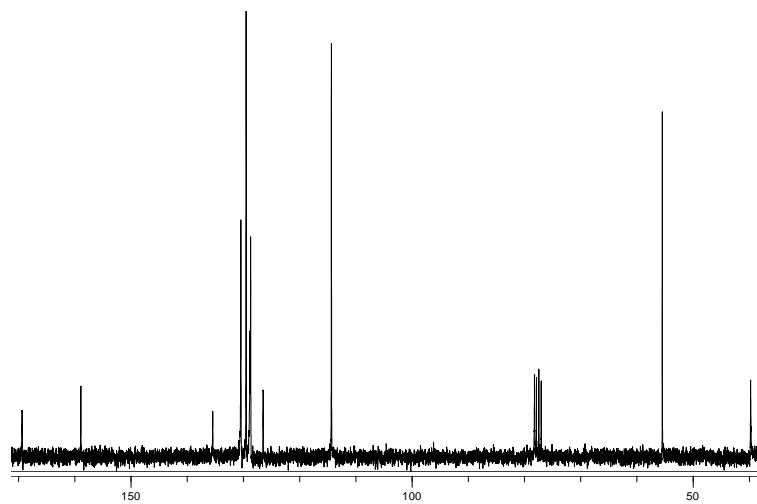
ANEXO B: ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

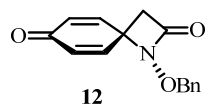


11: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)

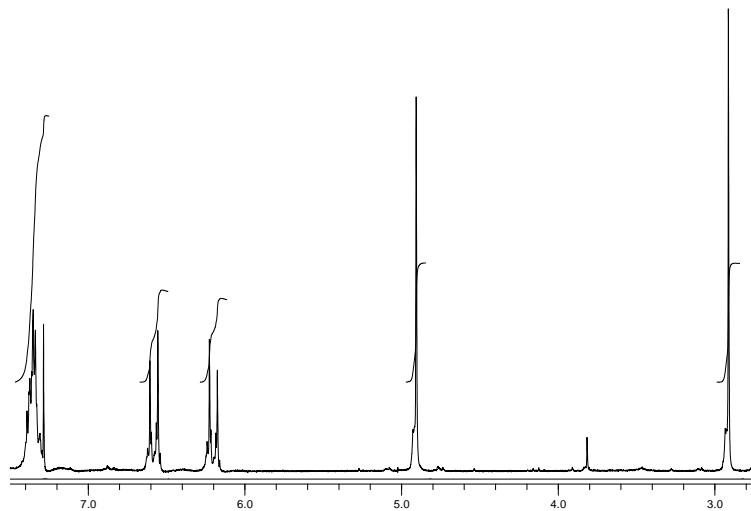


11: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

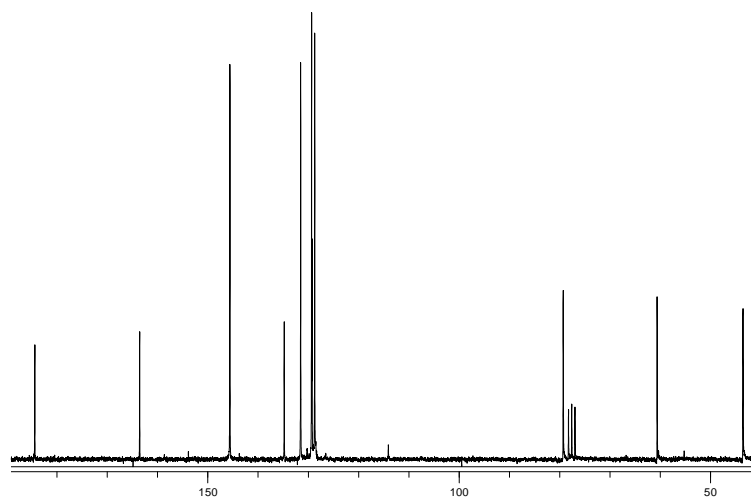


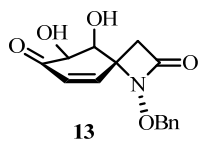


12: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3)

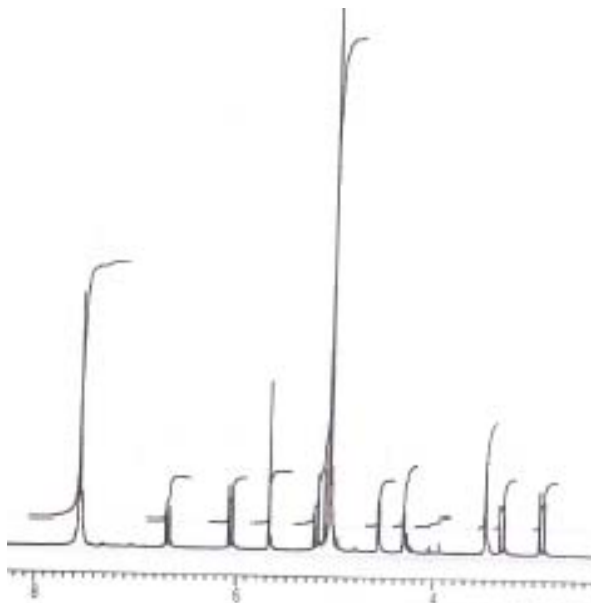


12: ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3)

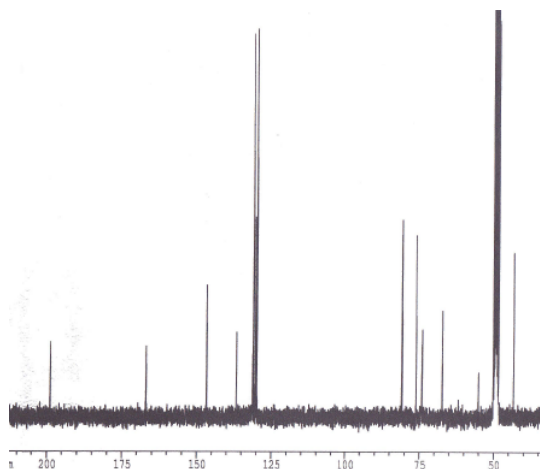




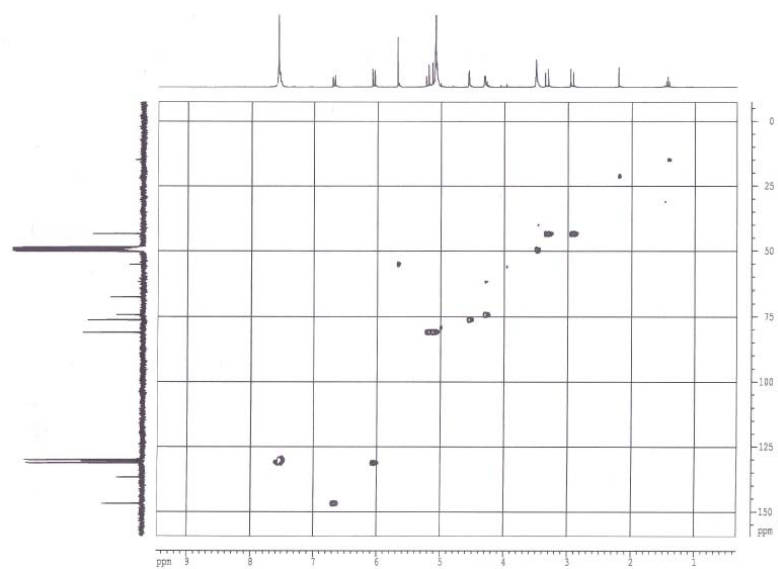
13: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD)



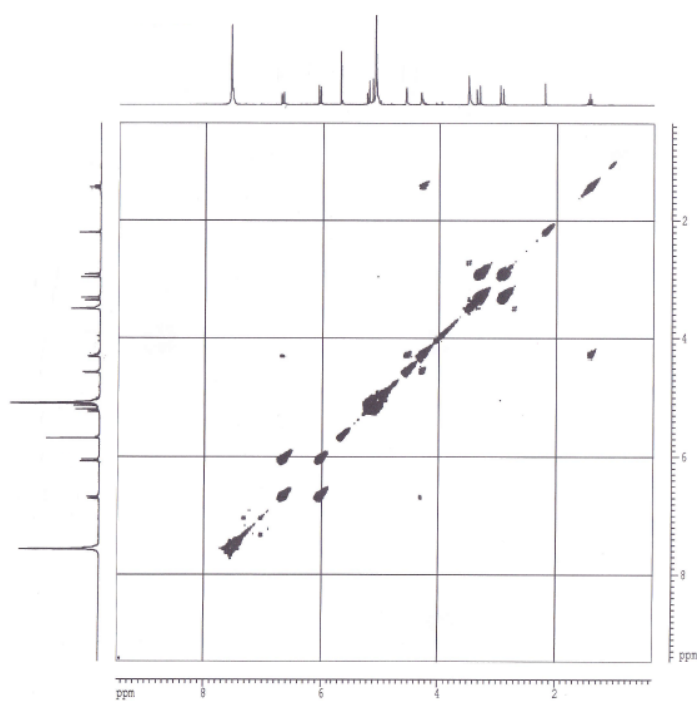
13: ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD)



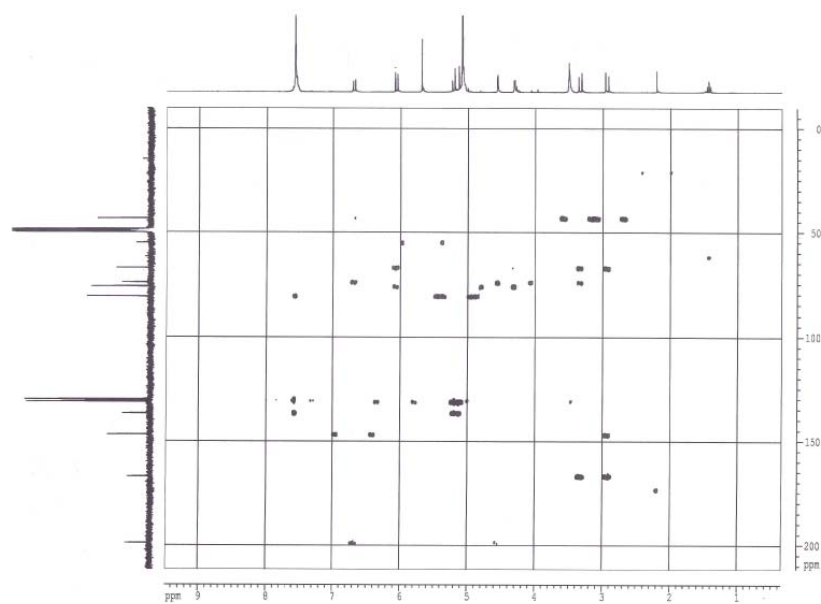
13: HSQC



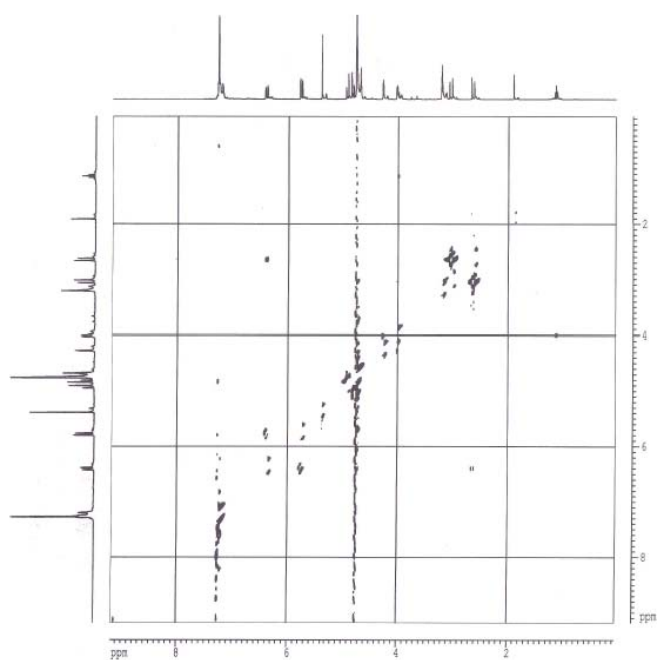
13: COSY

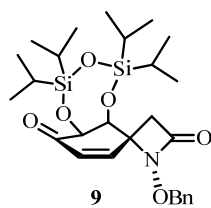


13: HMBC

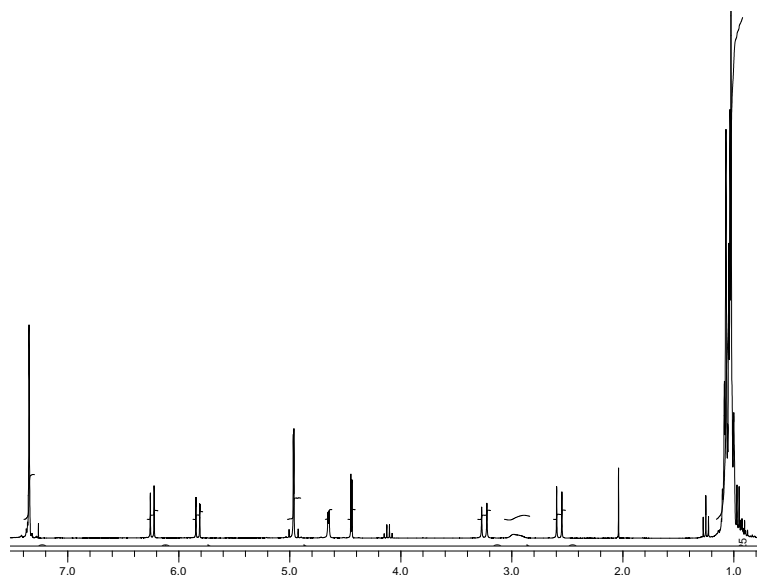


13: NOESY

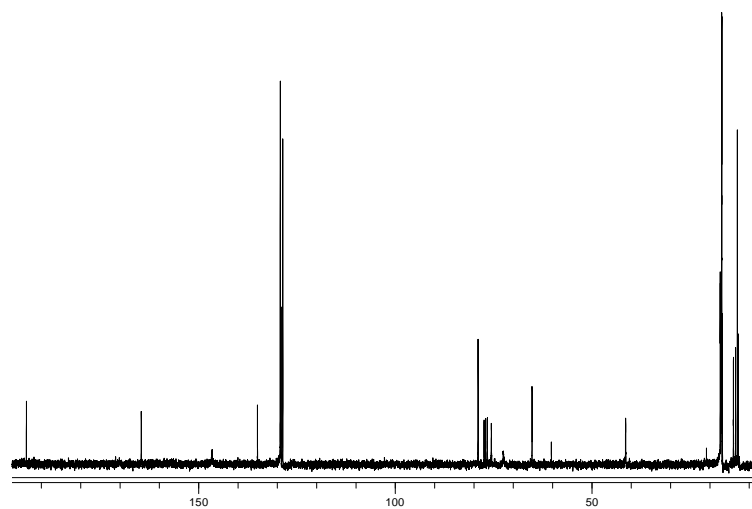




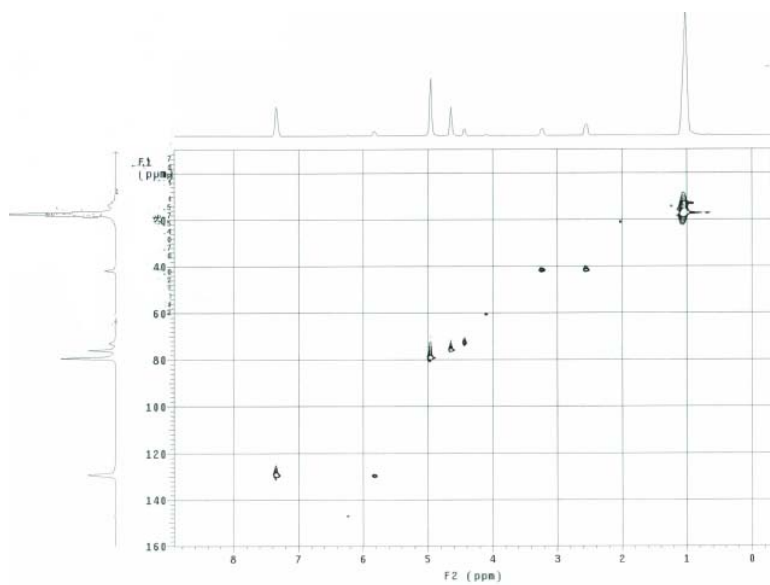
9: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



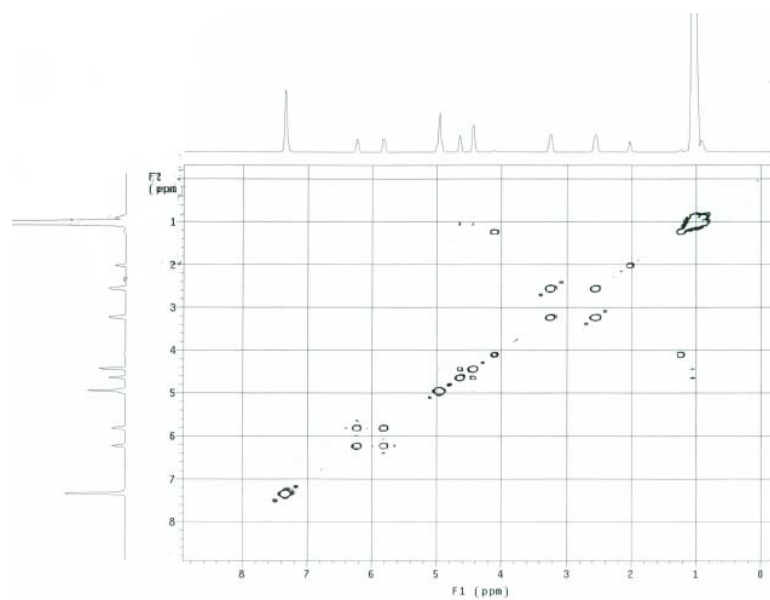
9: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



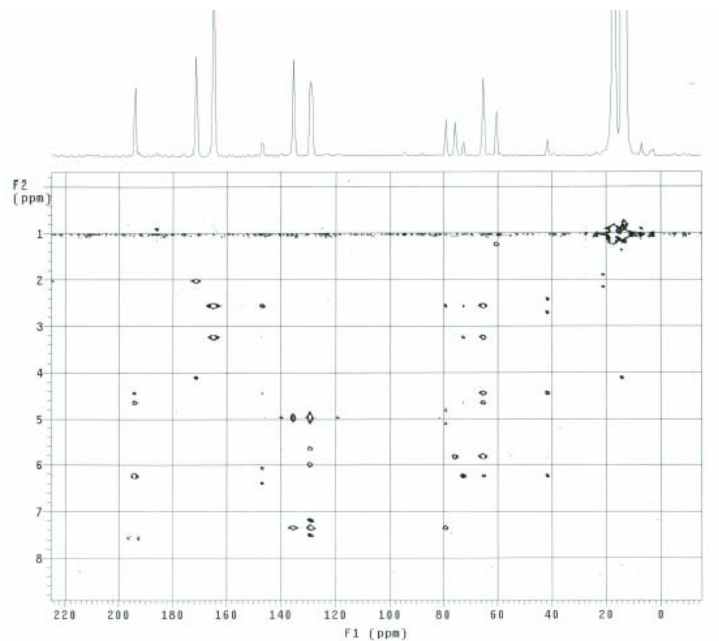
9: HSQC



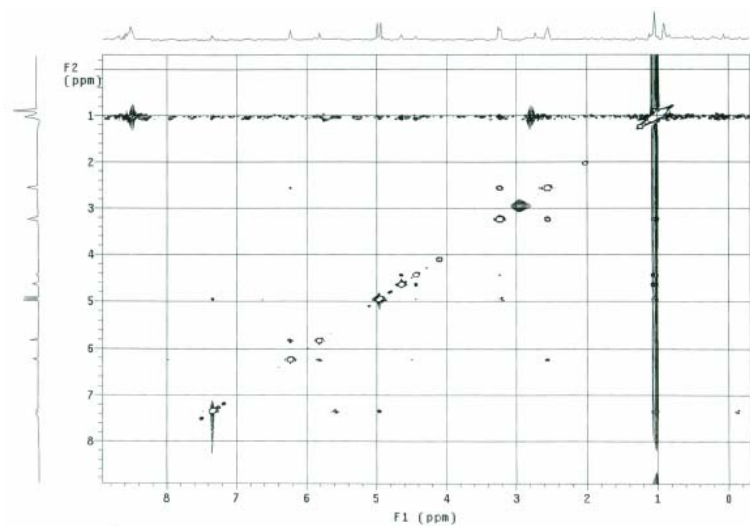
9: COSY

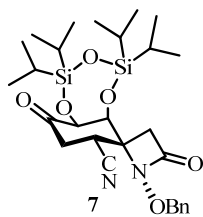


9: HMBC

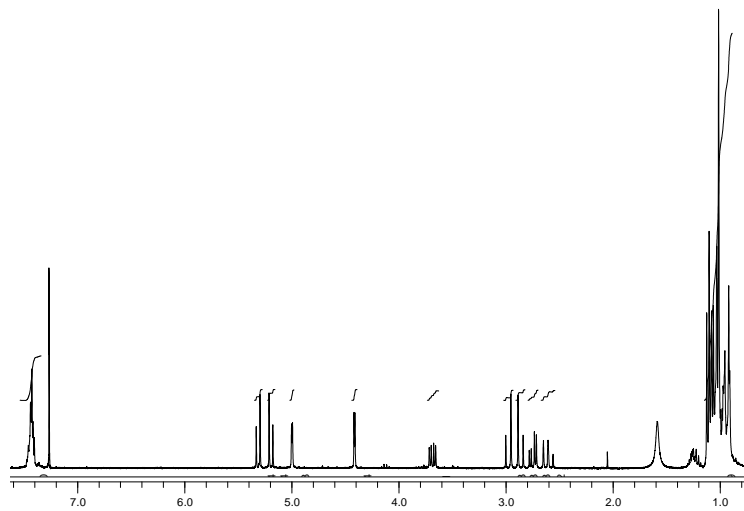


9: NOESY

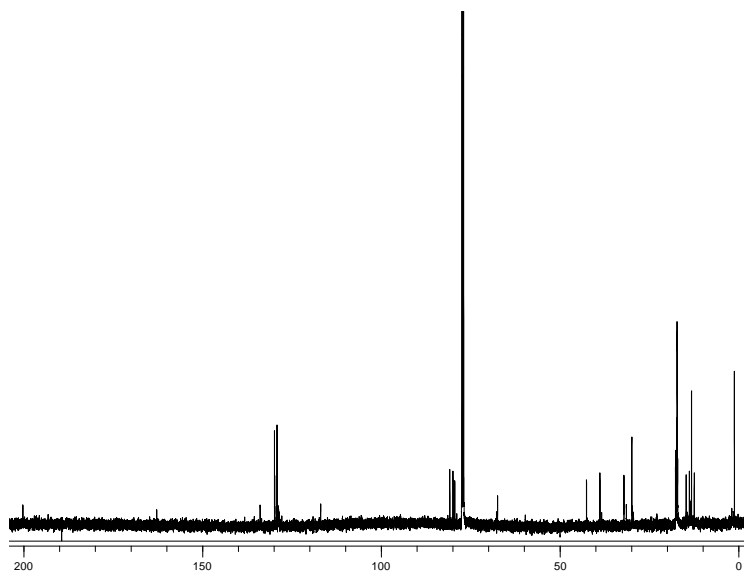




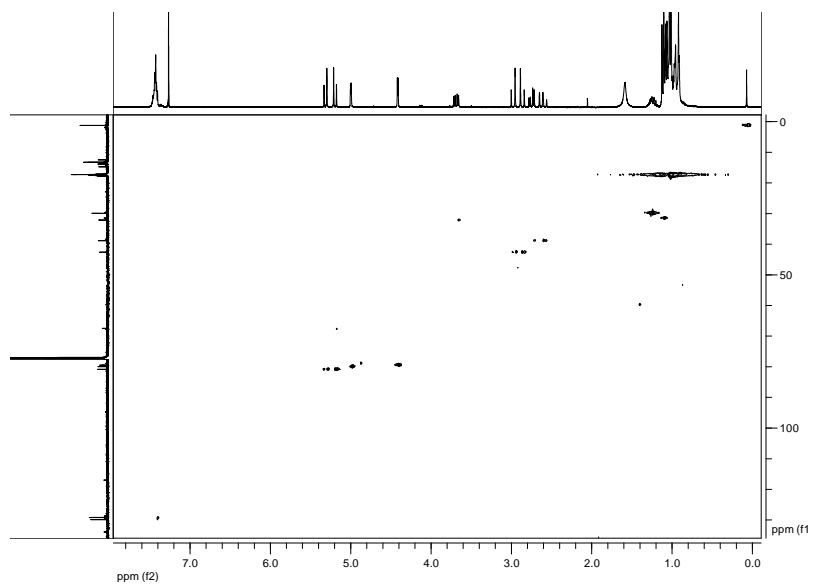
7: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



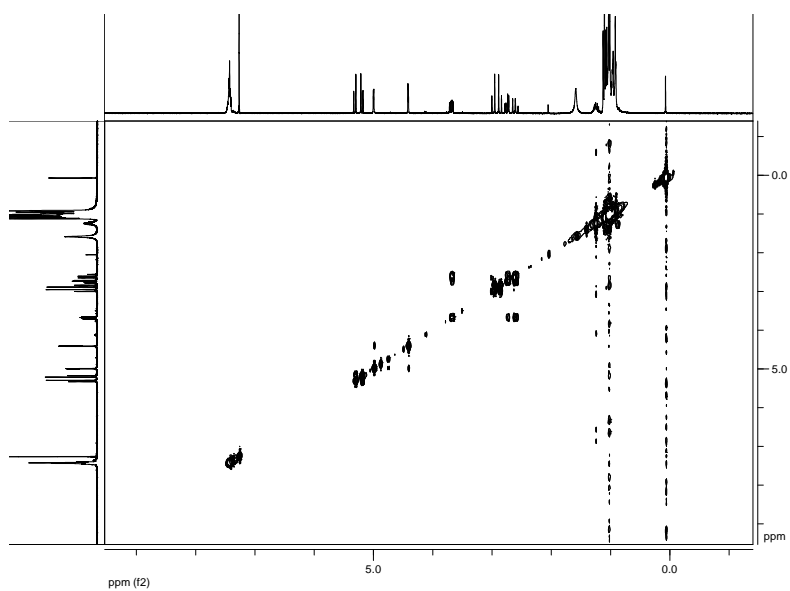
7: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)



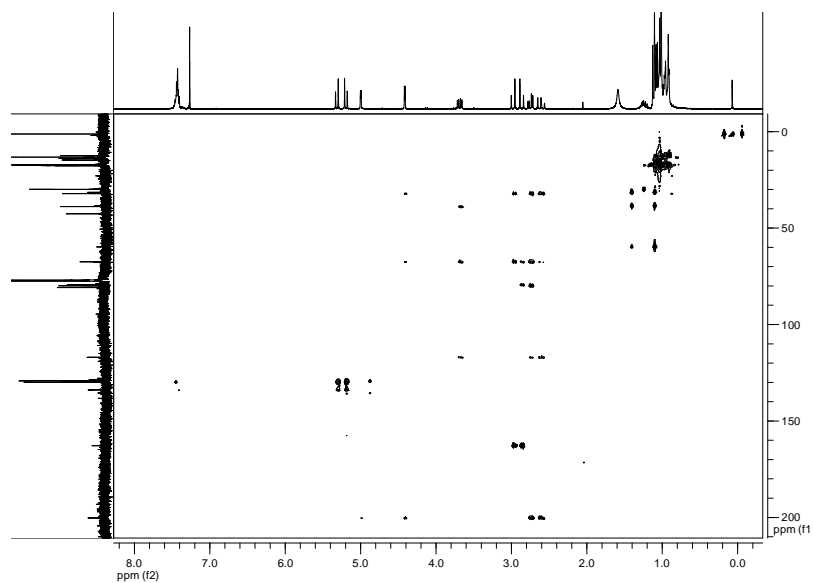
7: HSQC



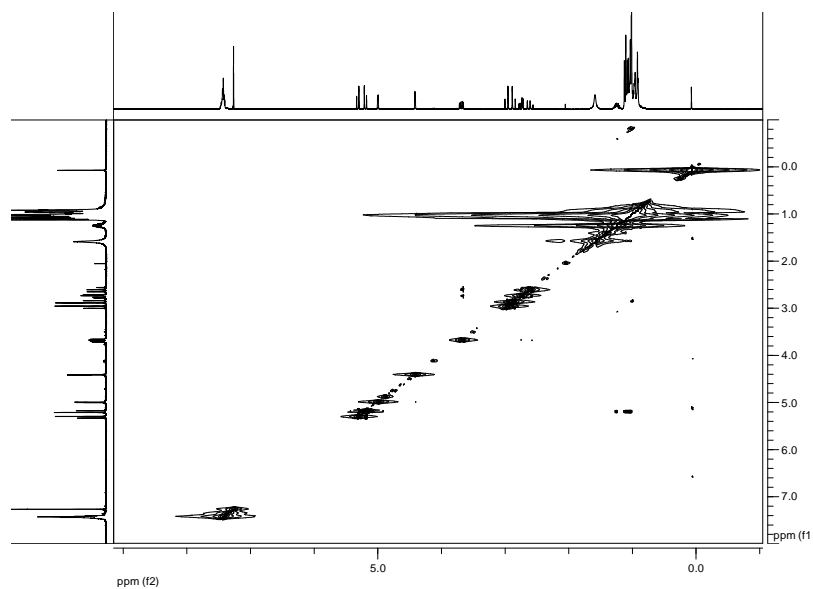
7: COSY

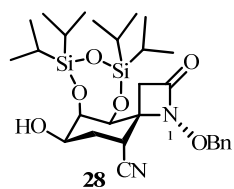


7: HMBC

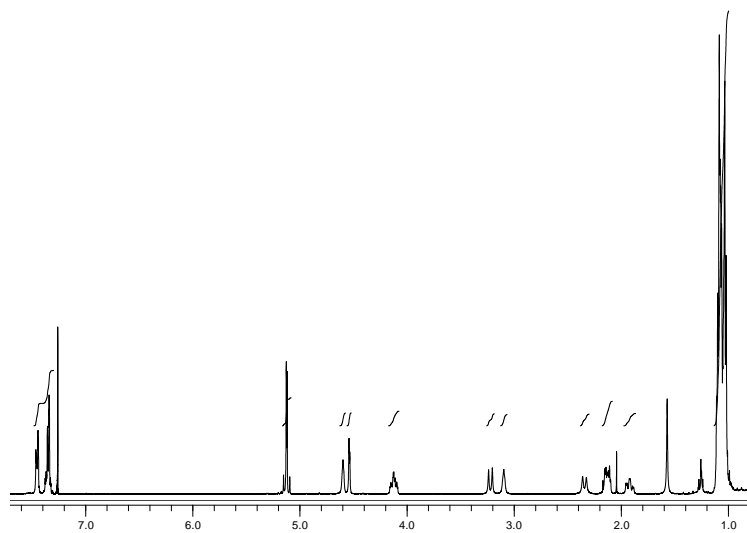


7: NOESY

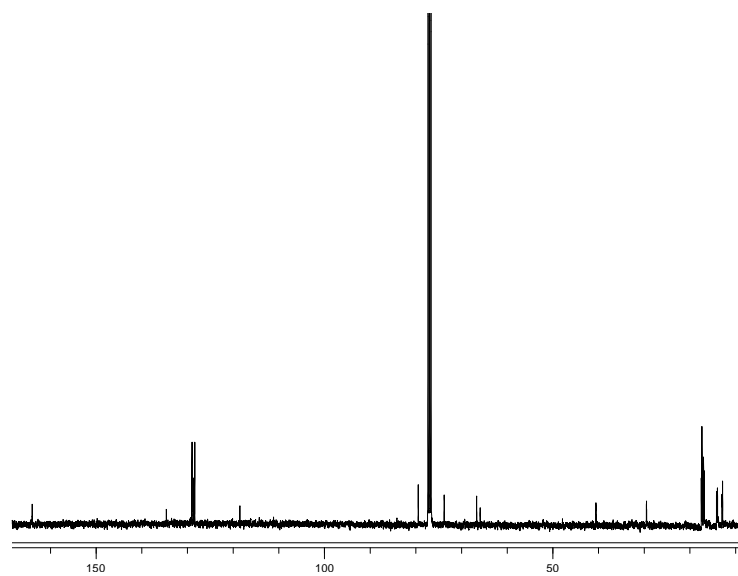




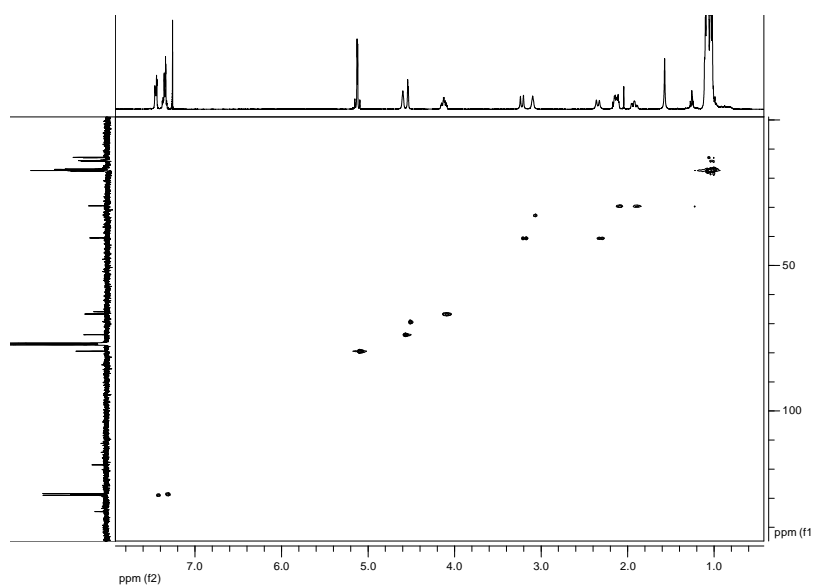
28: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



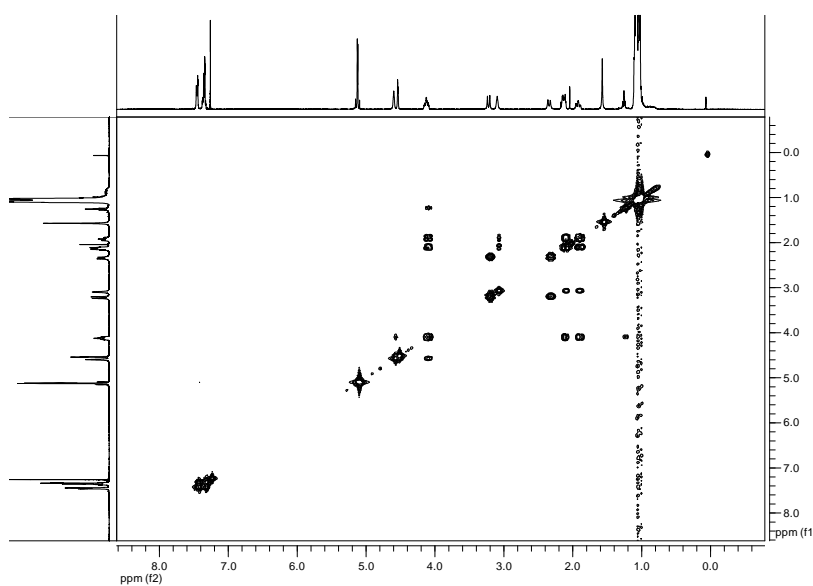
28: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



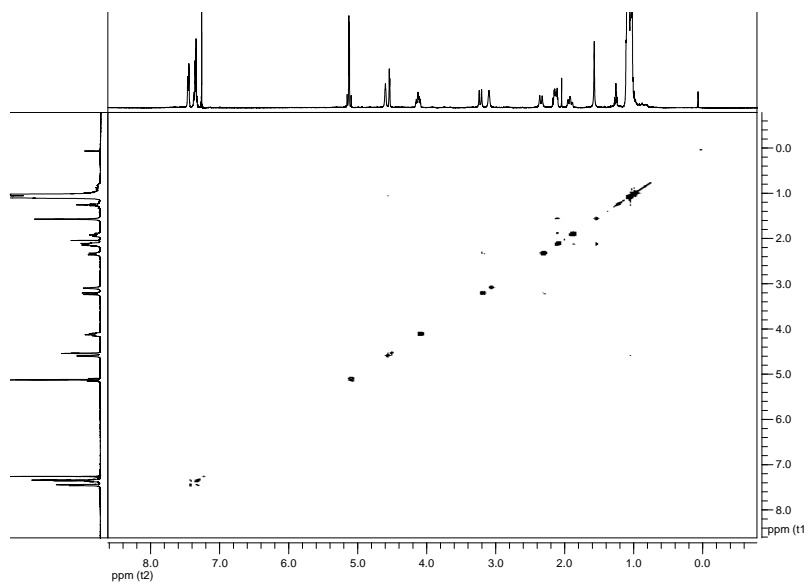
28: HSQC

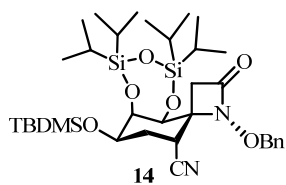


28: COSY

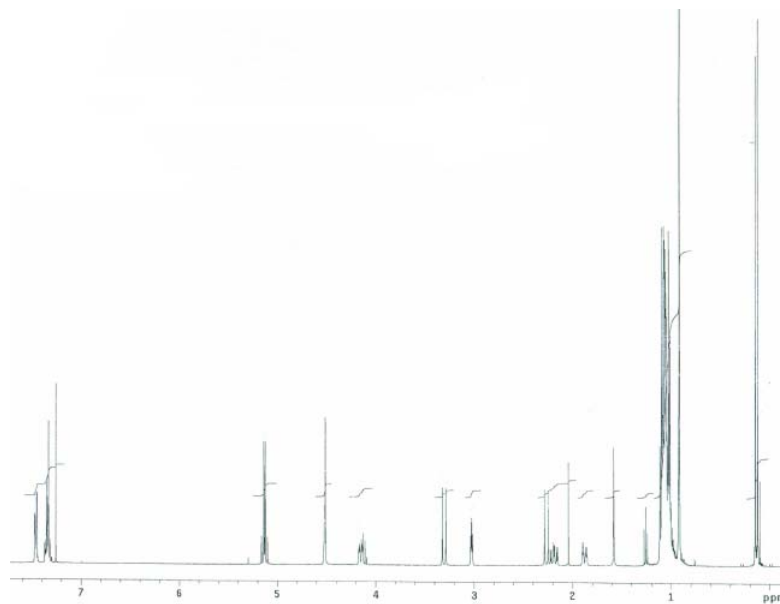


28: NOESY

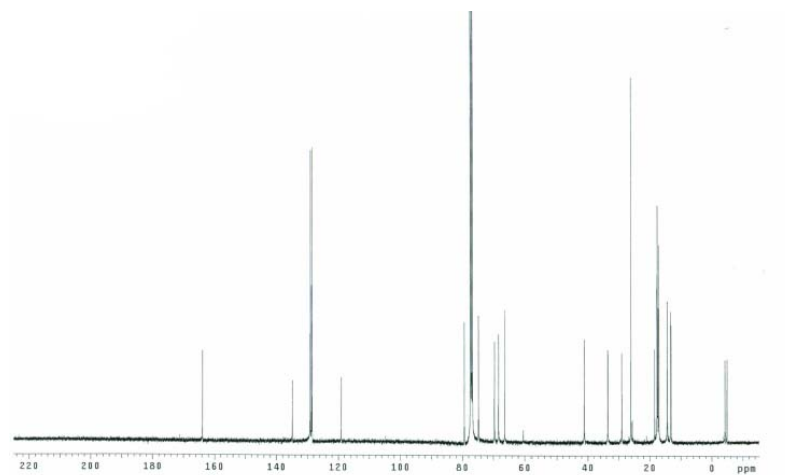




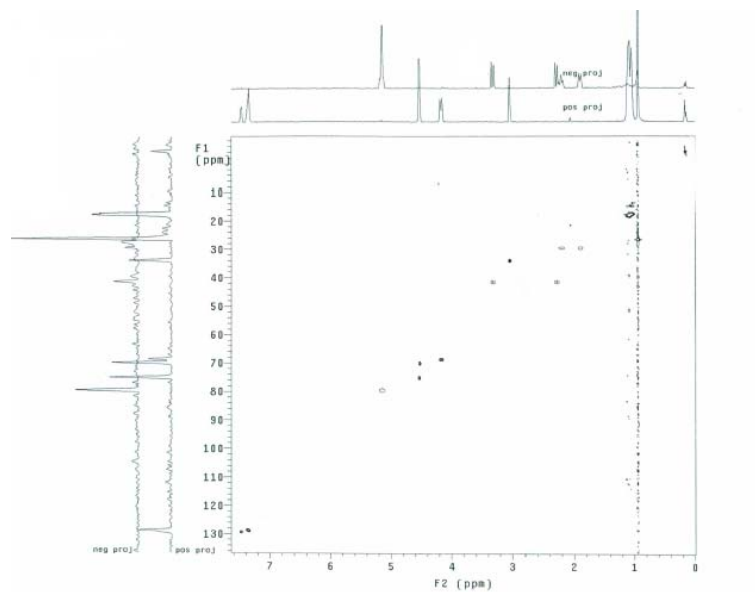
14: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



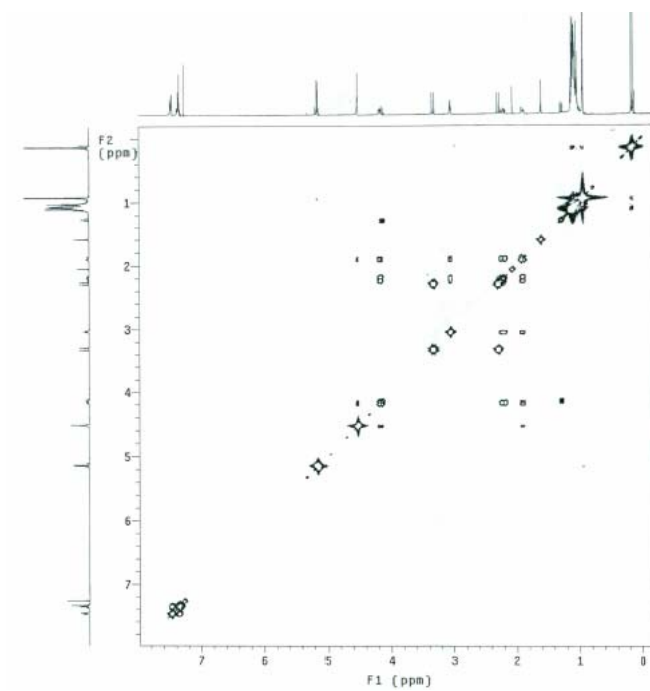
14: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



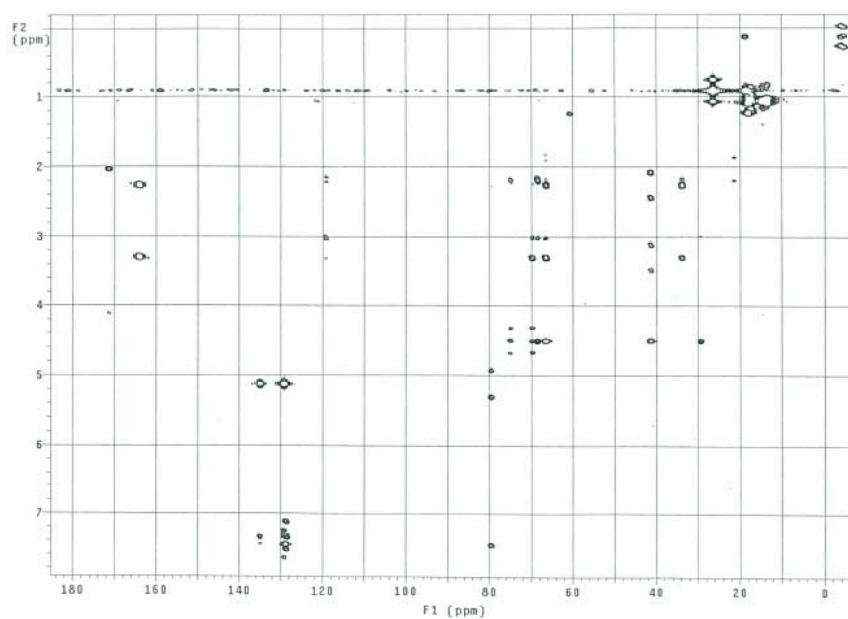
14: HSQC

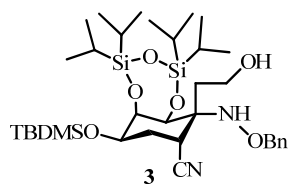


14: COSY

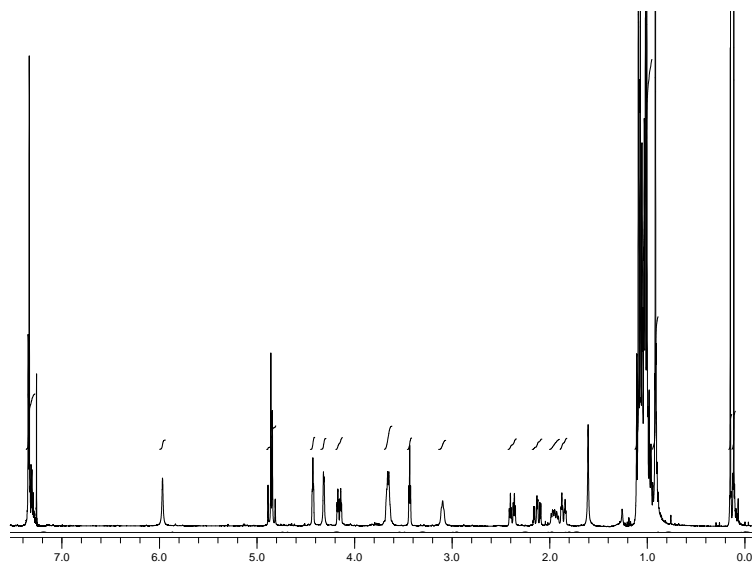


14: HMBC

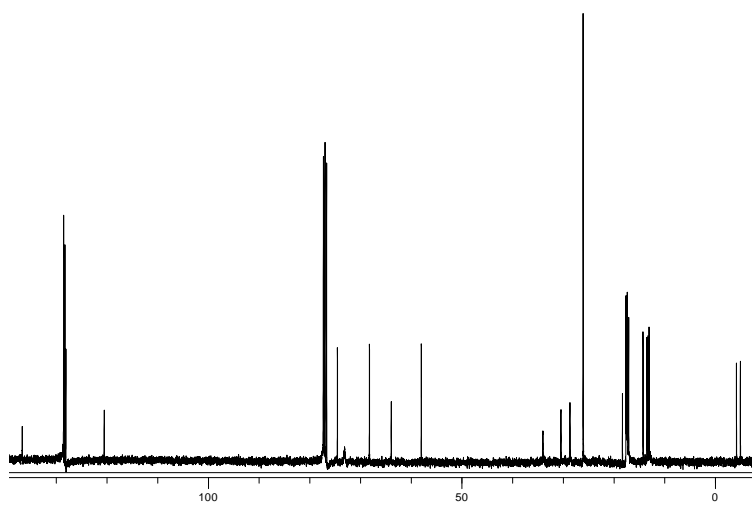




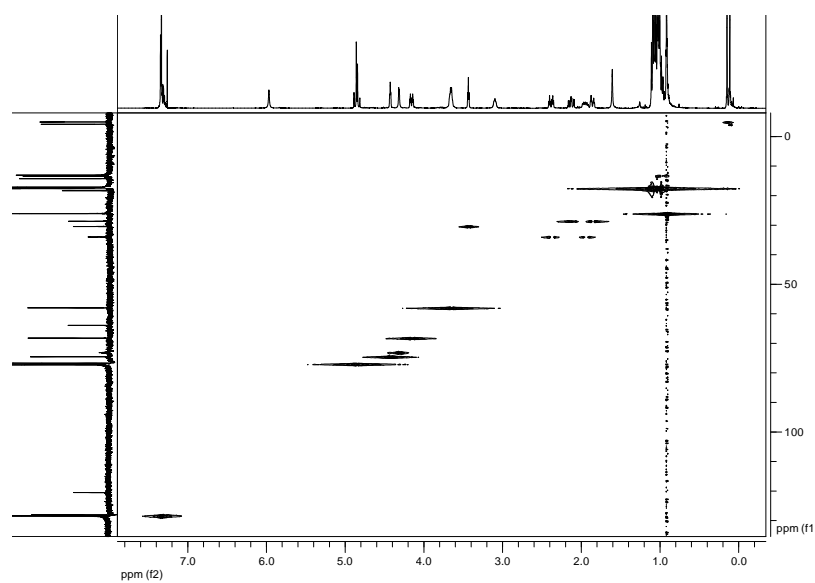
3: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



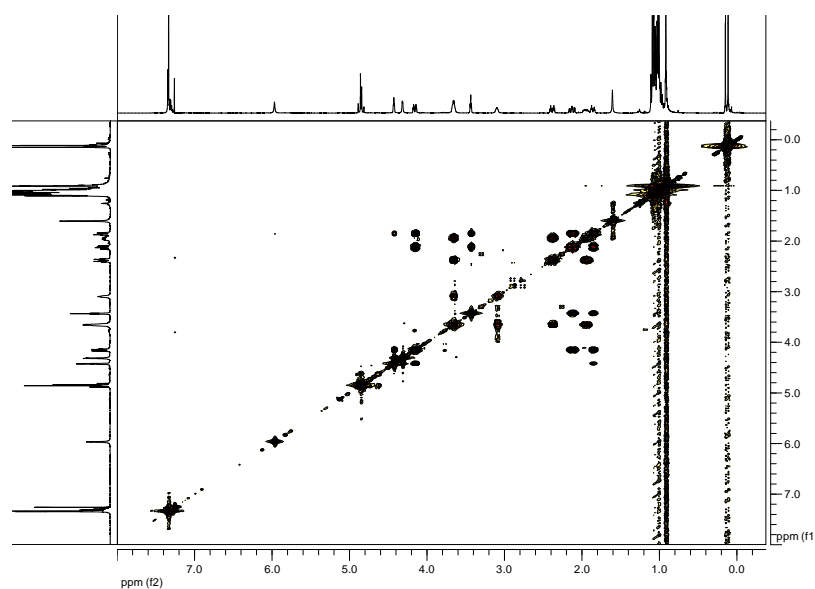
3: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



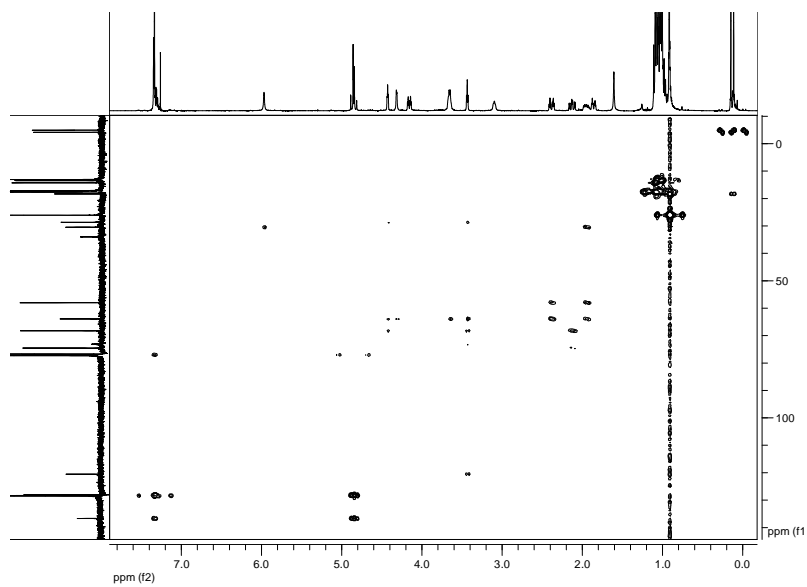
3: HSQC



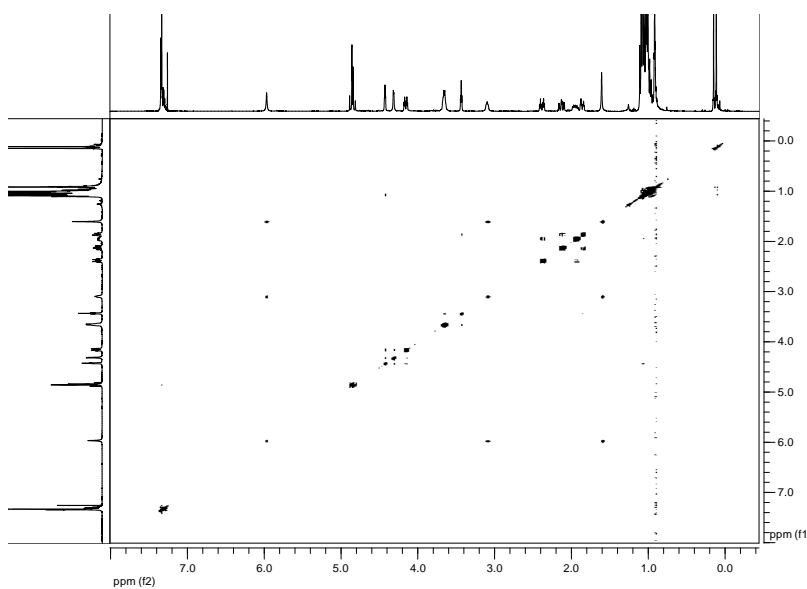
3: COSY

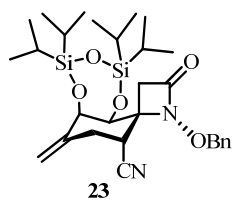


3: HMBC

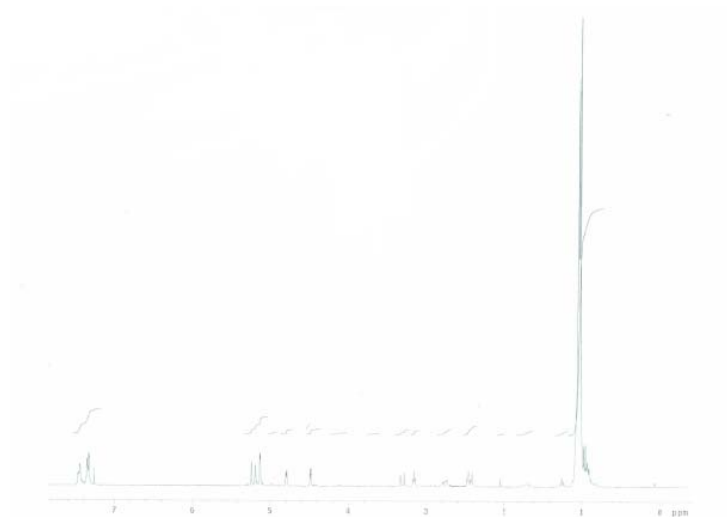


3: NOESY

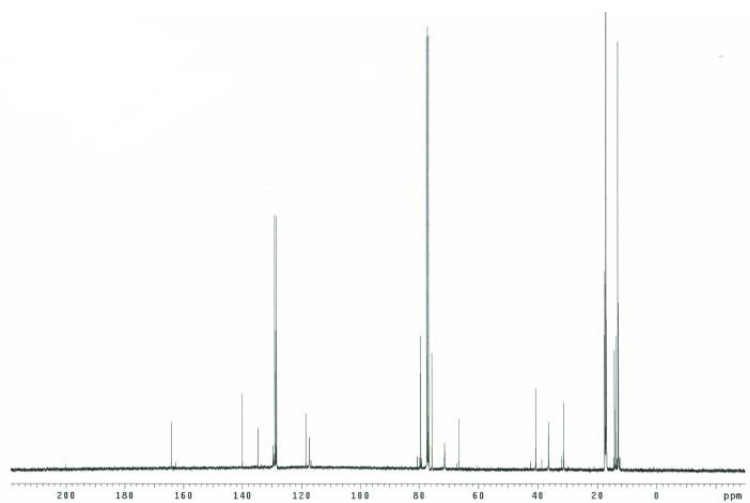




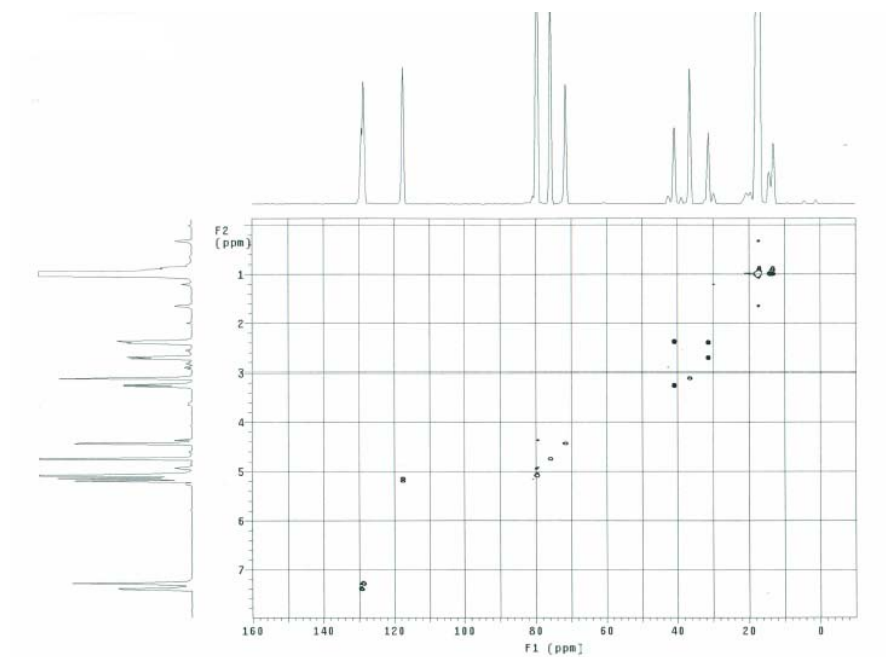
23: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



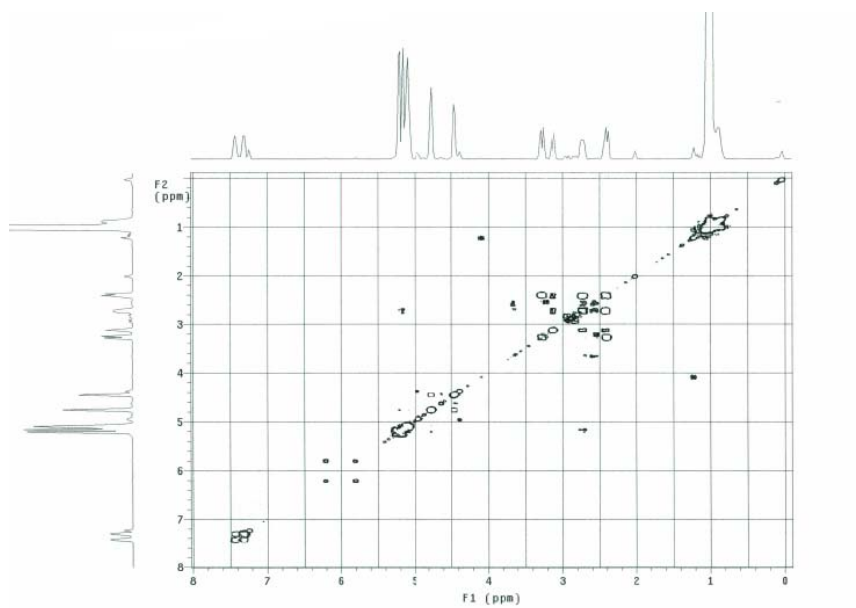
23: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



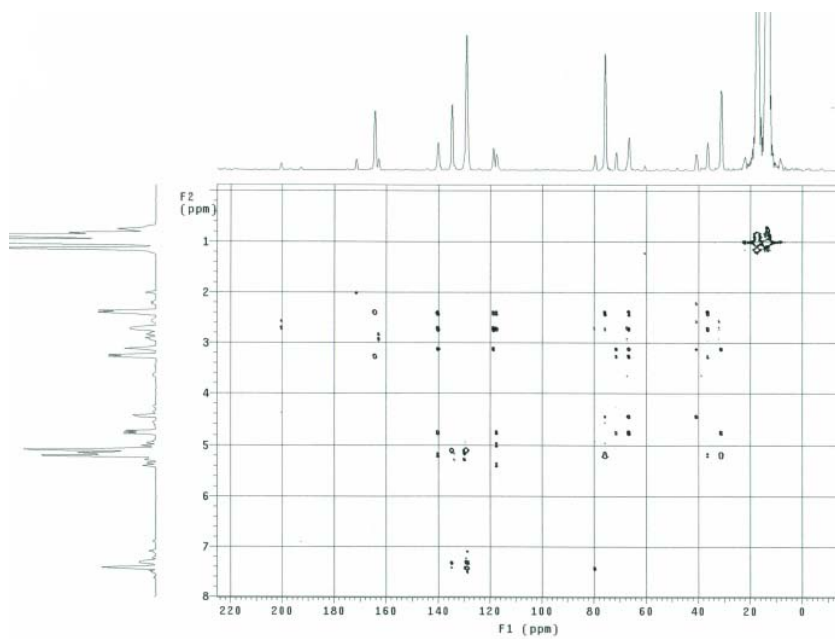
23: HSQC



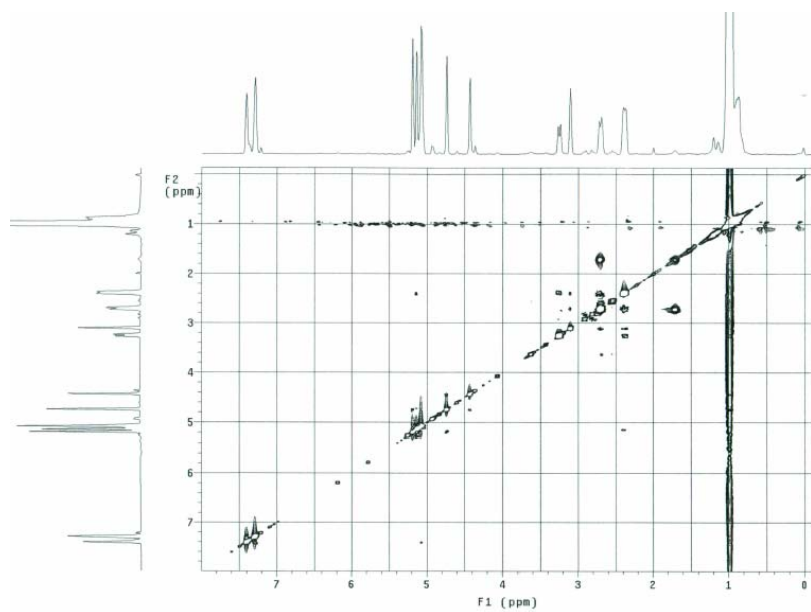
23: COSY

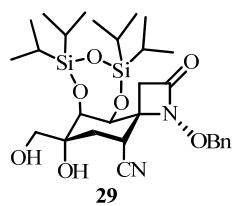


23: HMBC

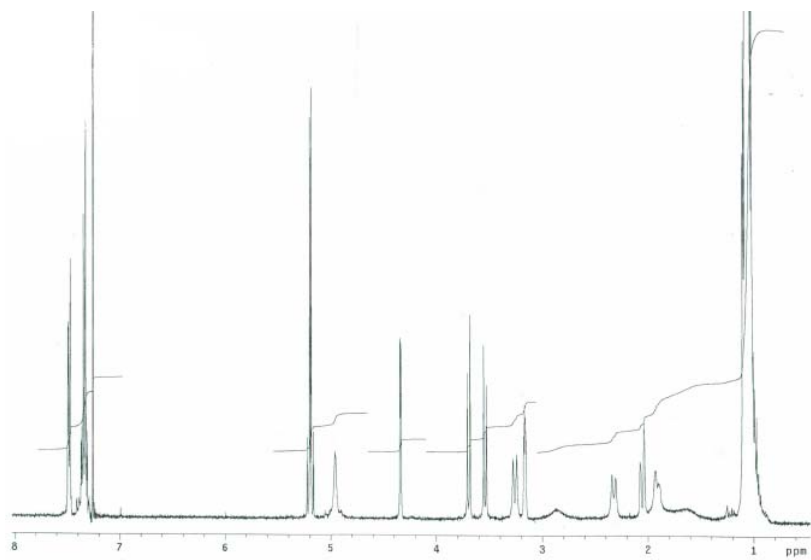


23: NOESY

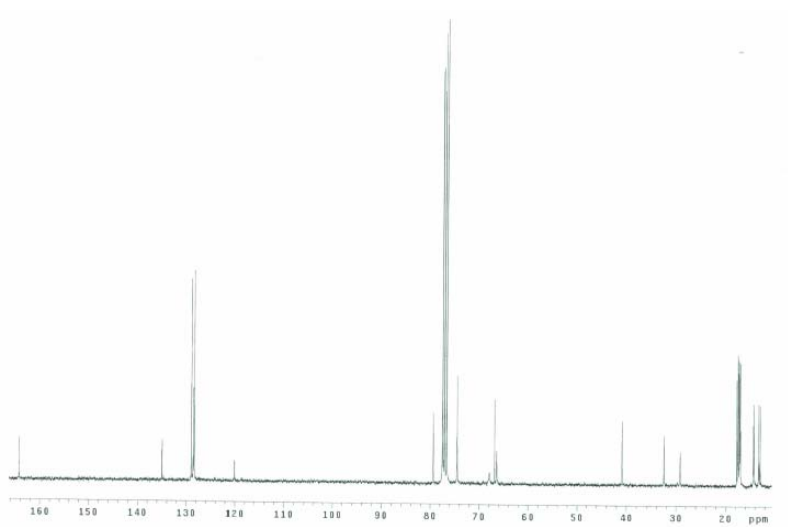




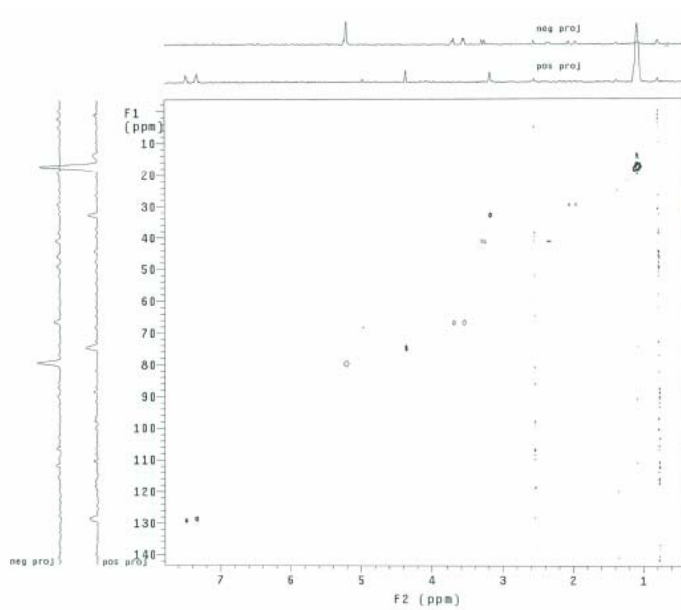
29: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



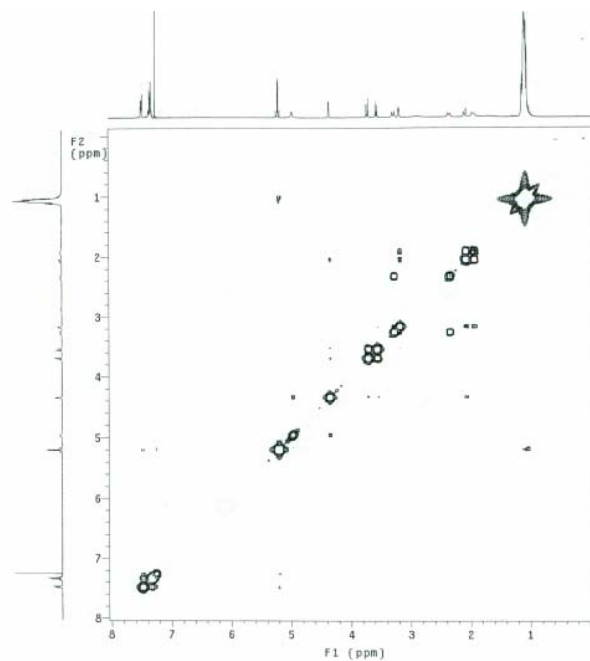
29: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



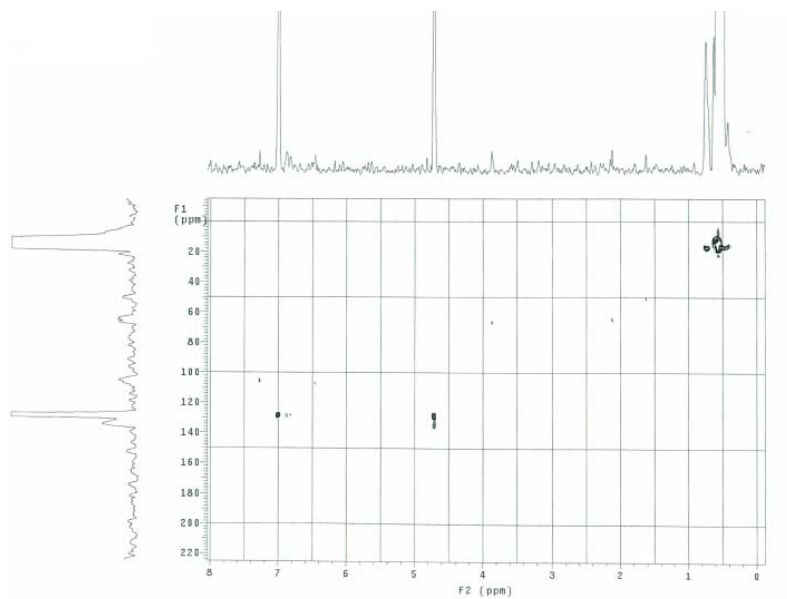
29: HSQC



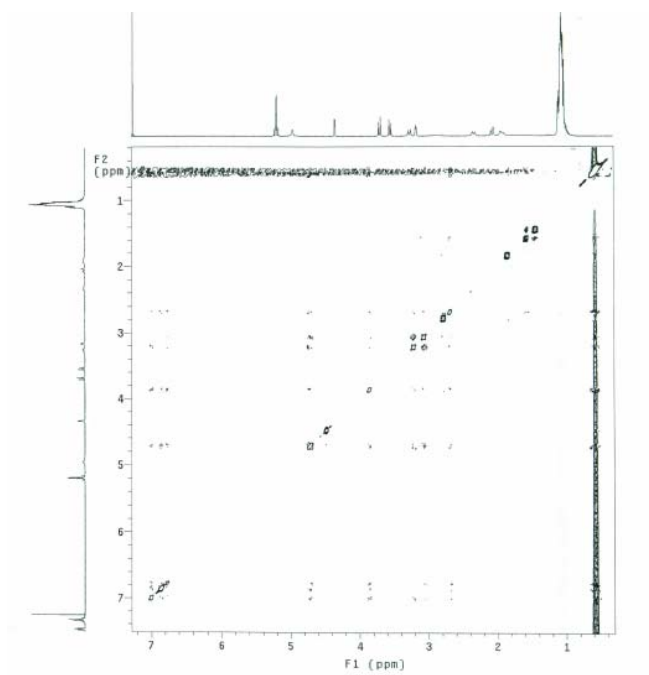
29: COSY

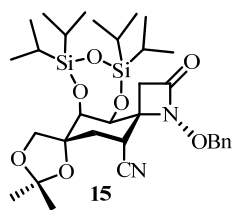


29: HMBC

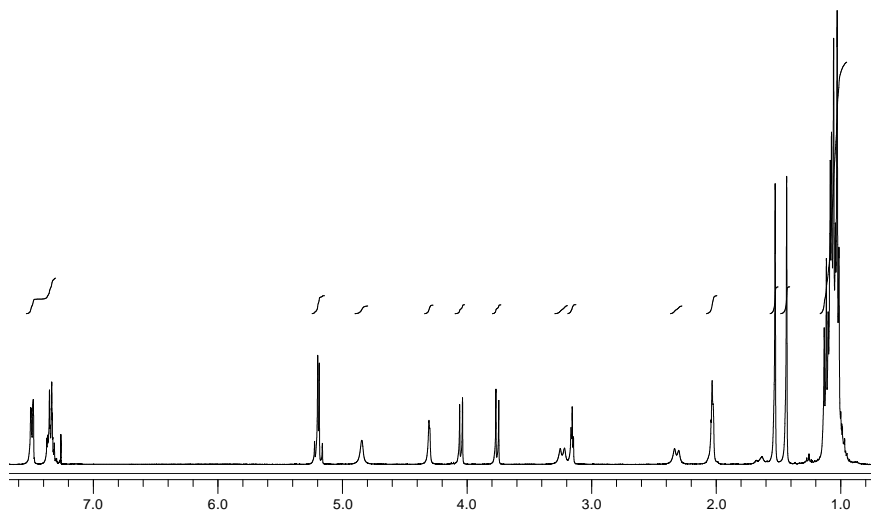


29: NOESY

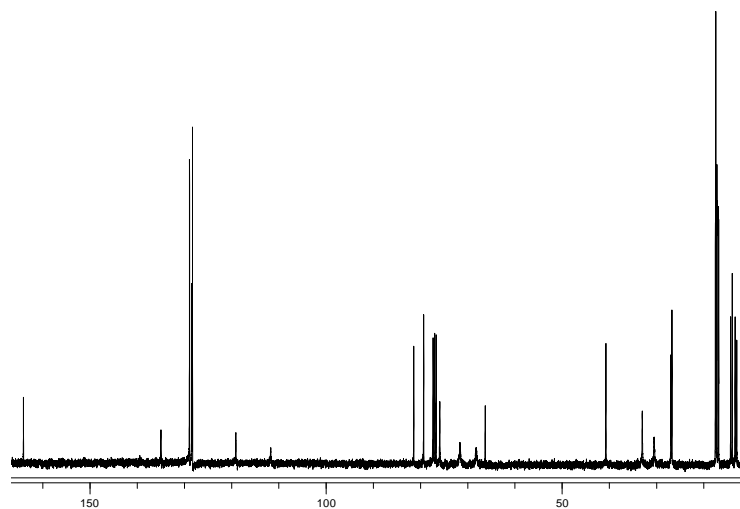




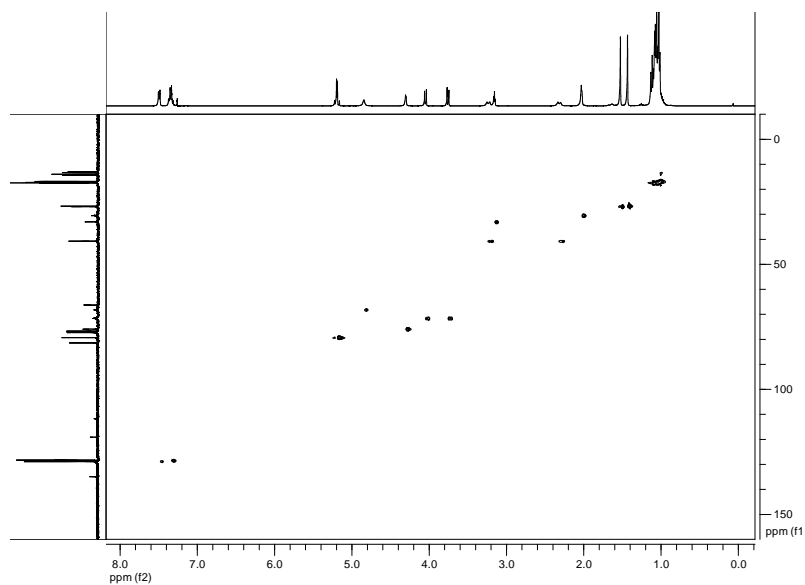
15: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



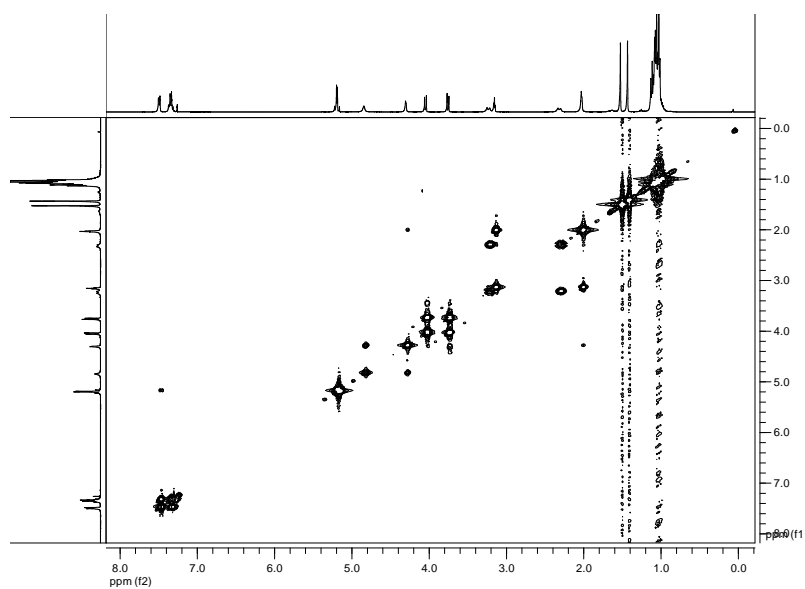
15: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



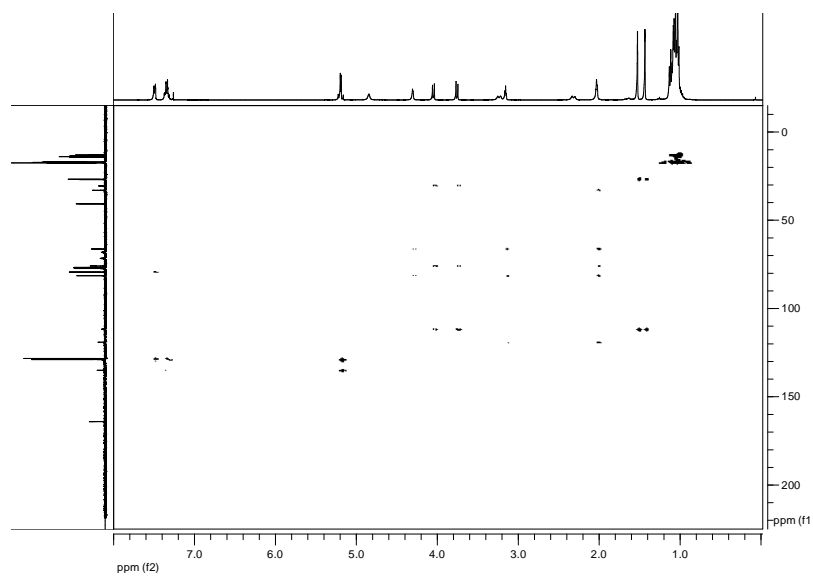
15: HSQC



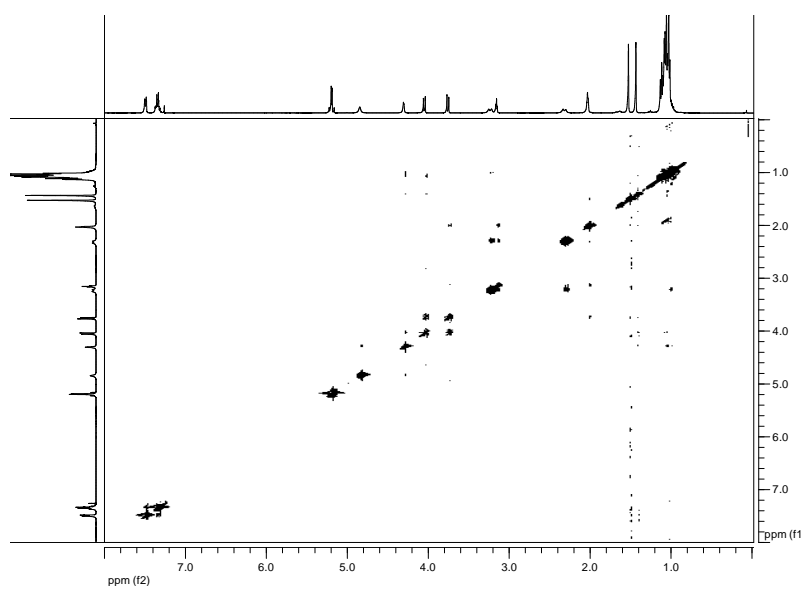
15: COSY

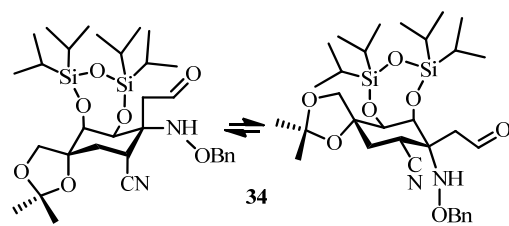


15: HMBC

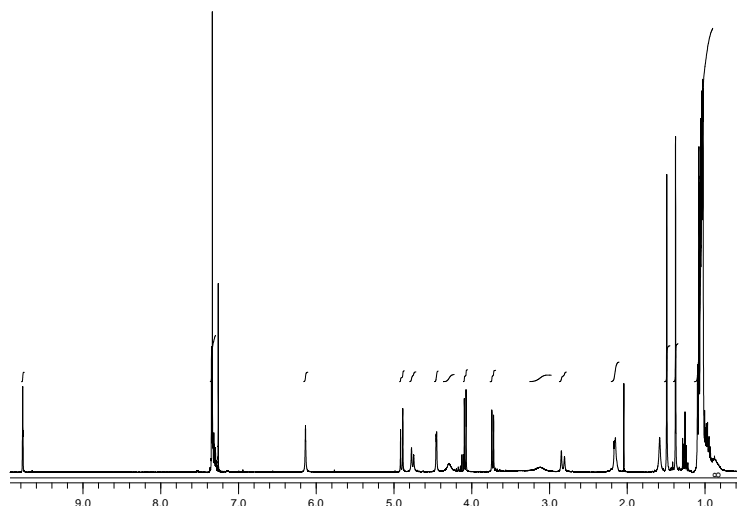


15: NOESY

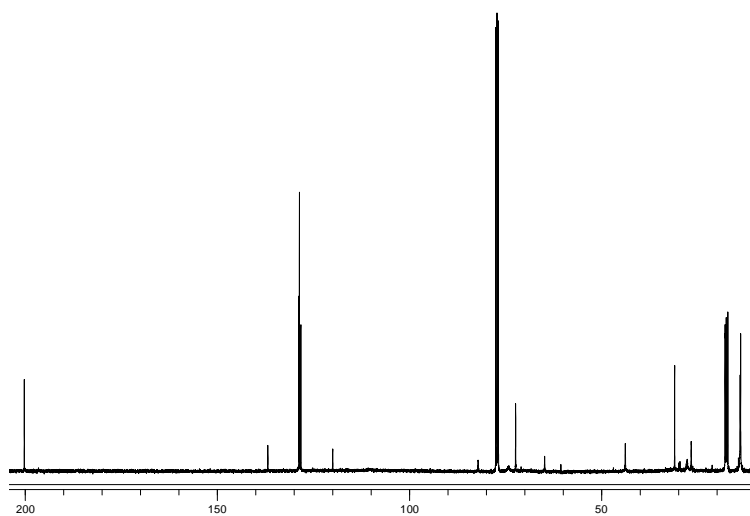




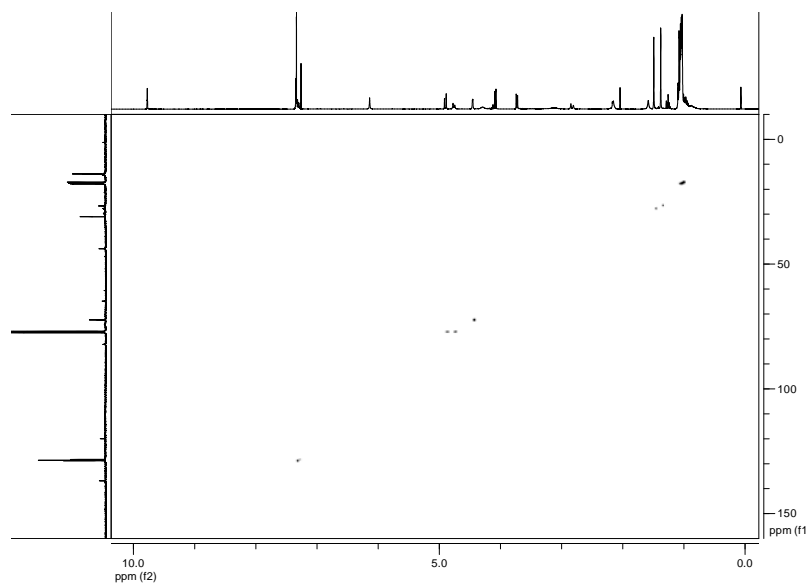
34: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



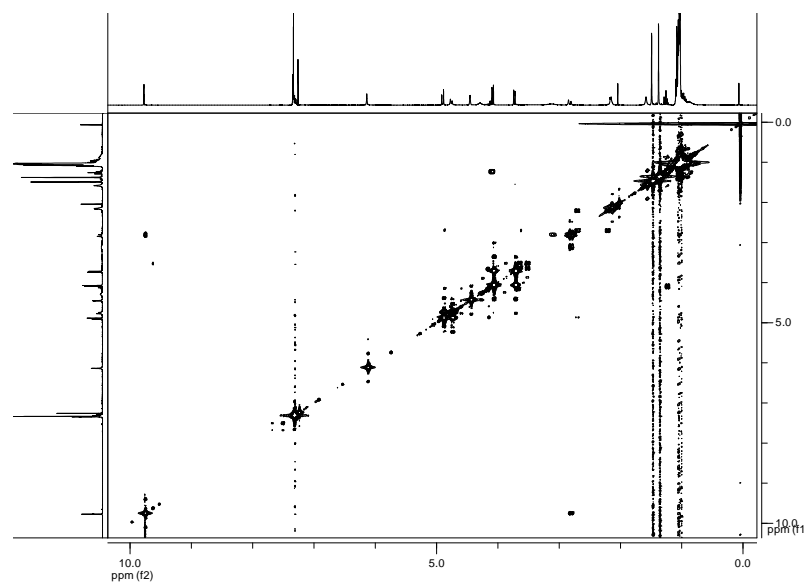
34: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



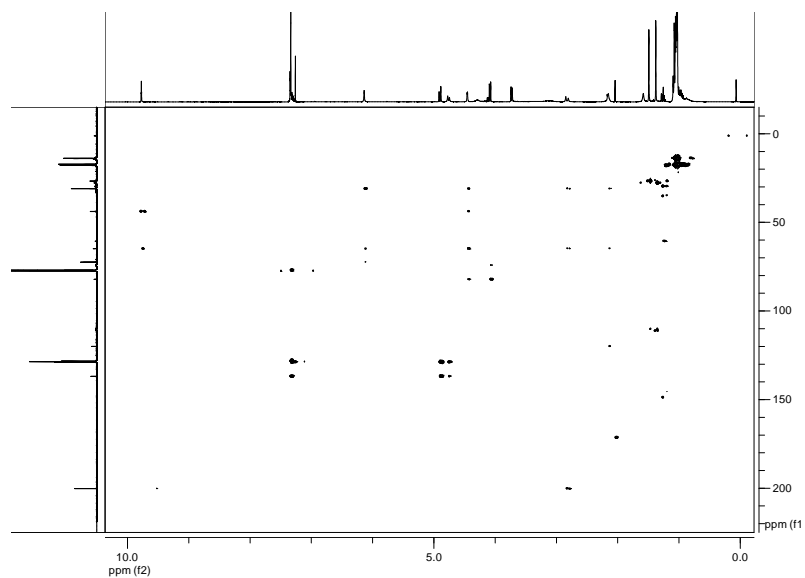
34: HSQC



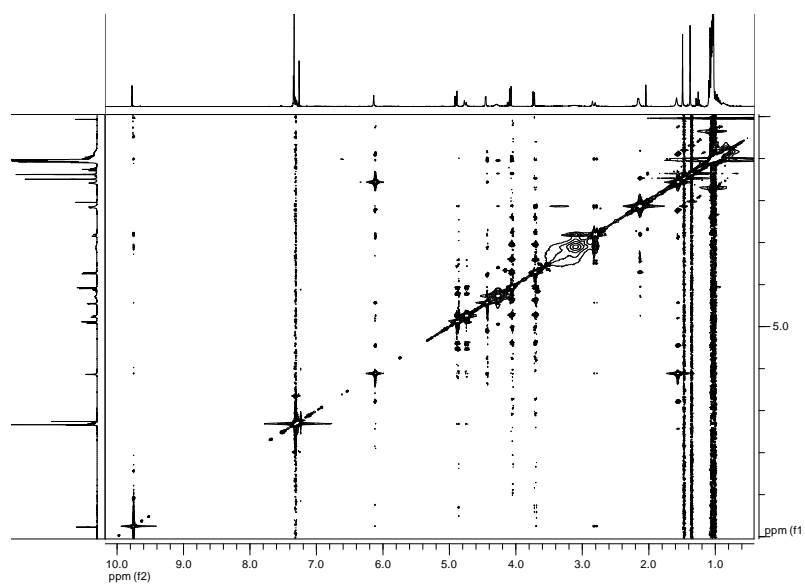
34: COSY

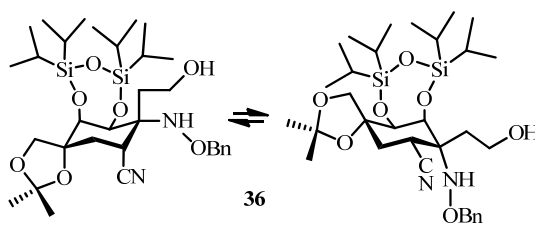


34: HMBC

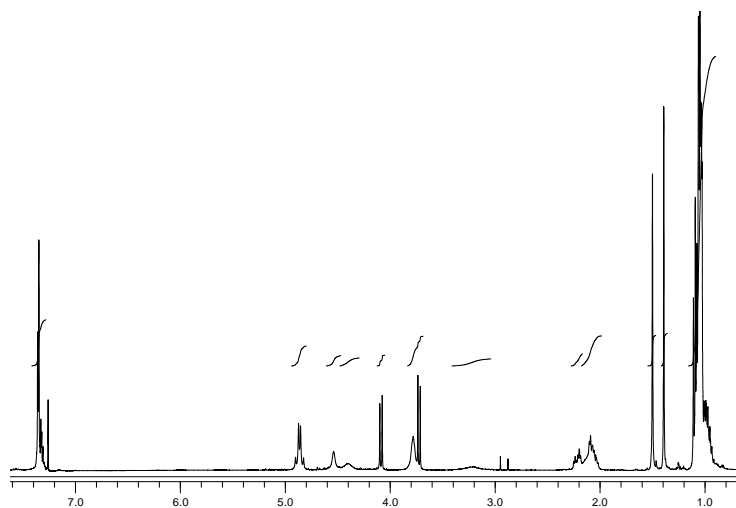


34: NOESY

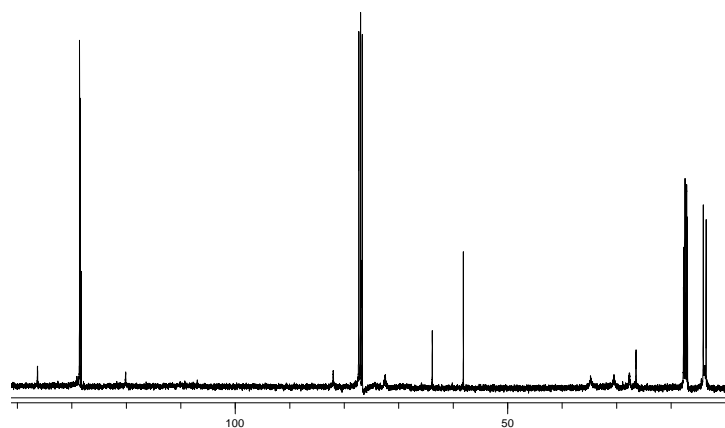




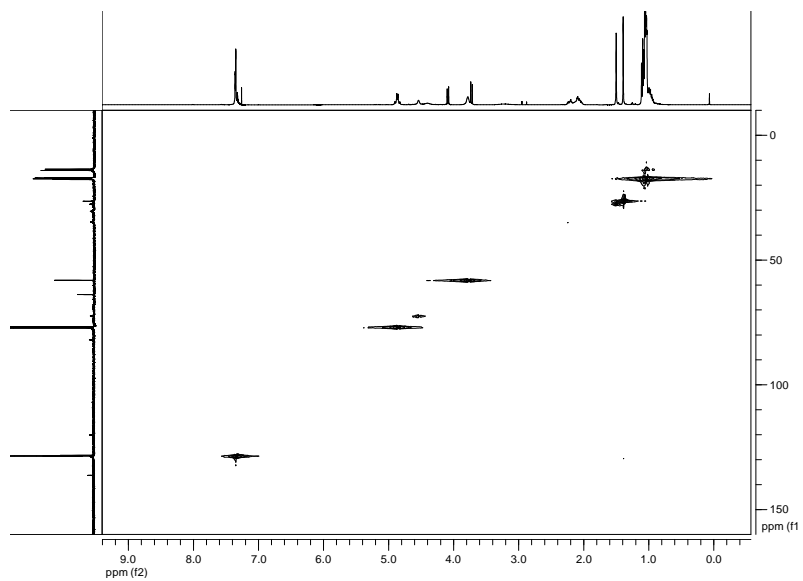
36: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



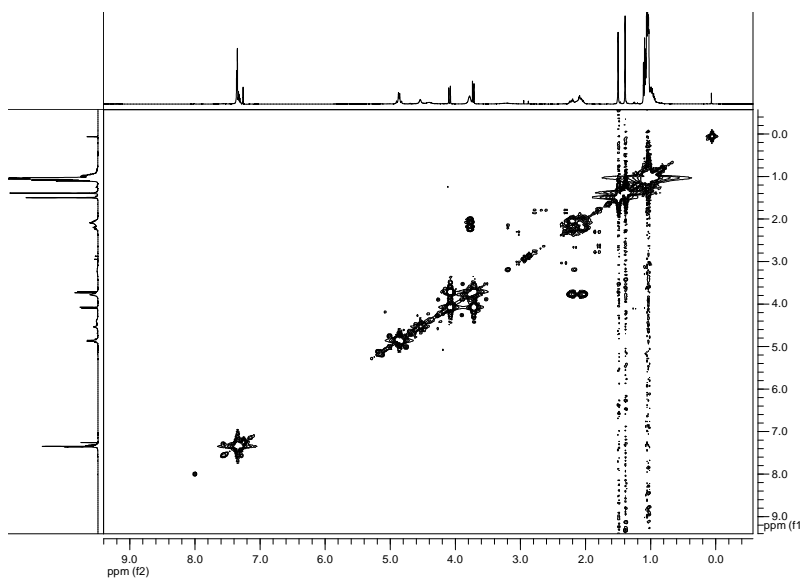
36: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



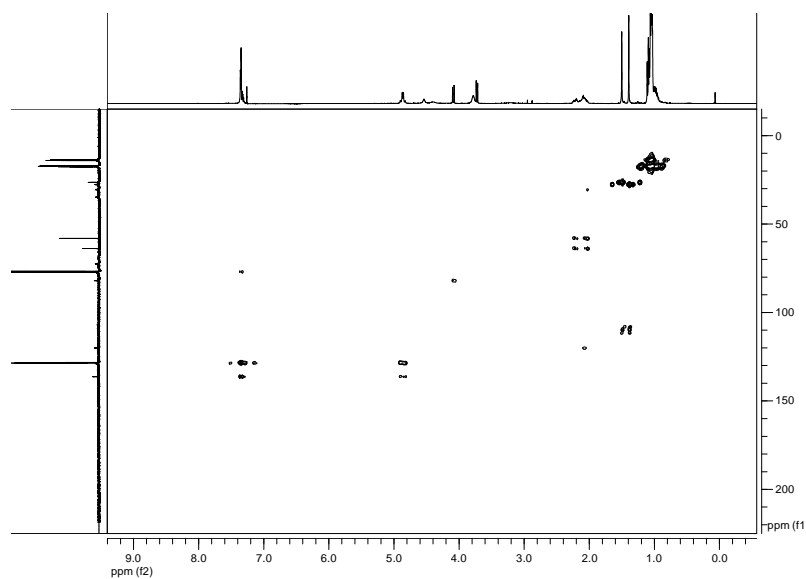
36: HSQC



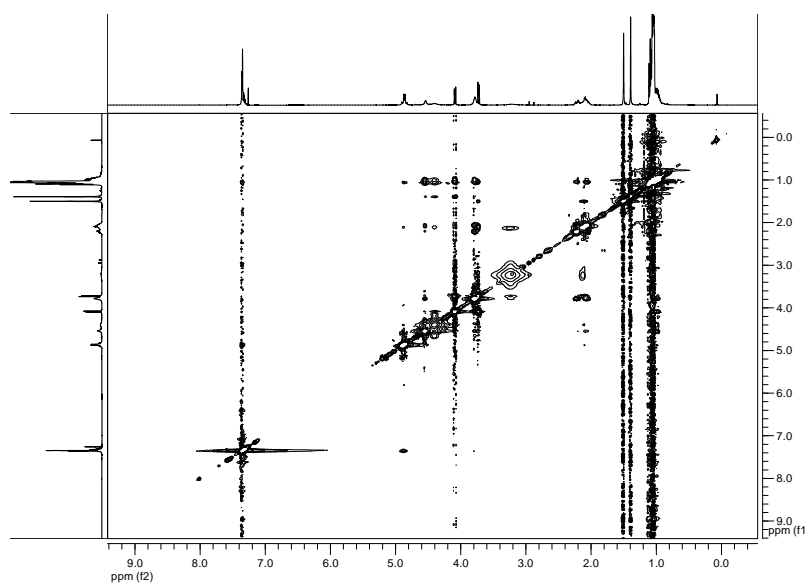
36: COSY

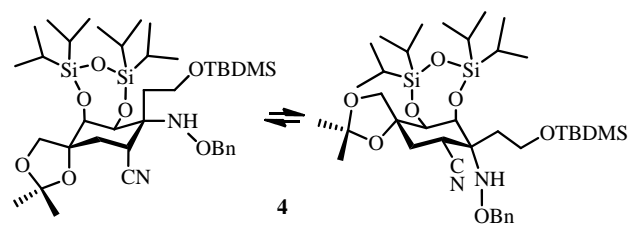


36: HMBC

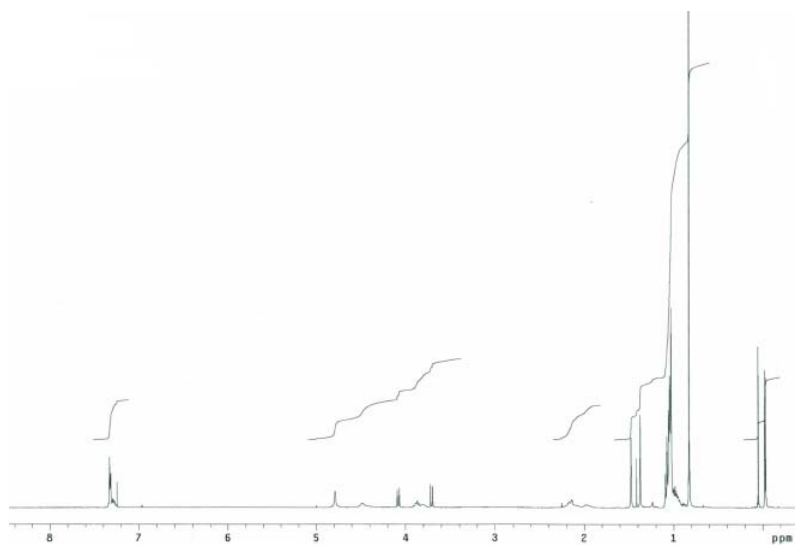


36: NOESY

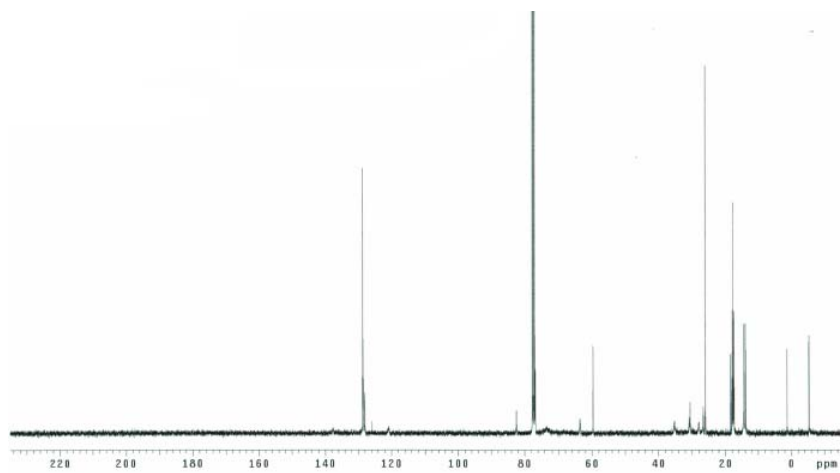




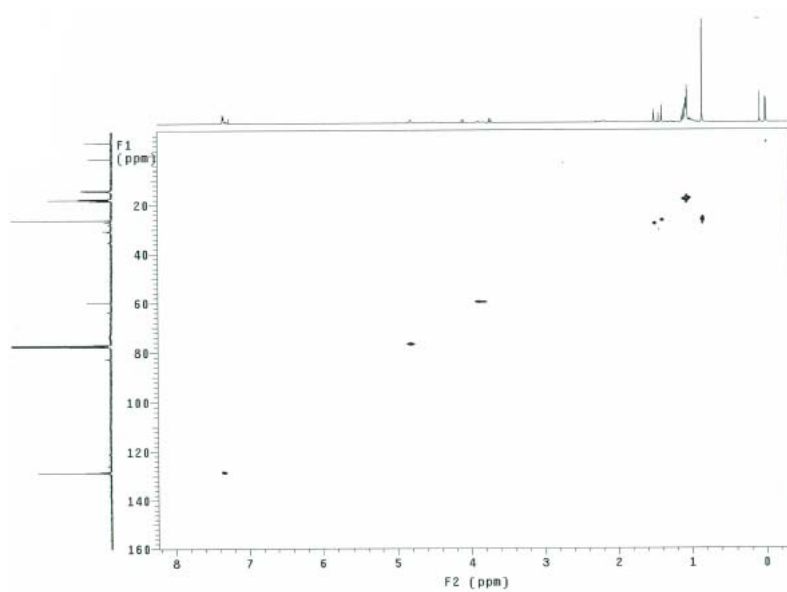
4: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



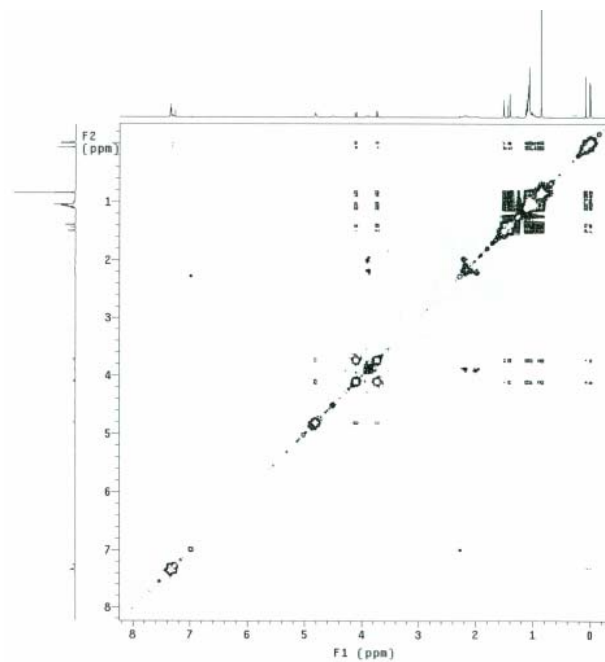
4: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



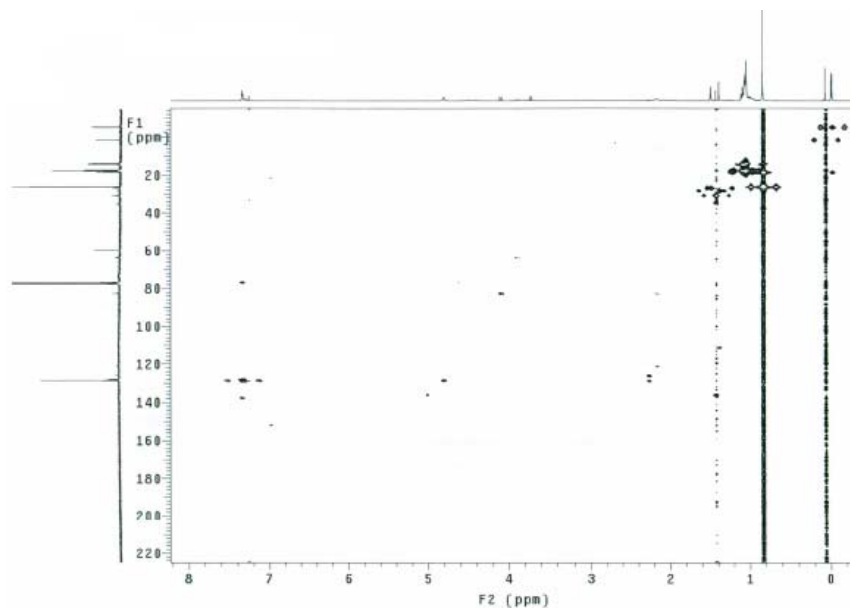
4: HSQC



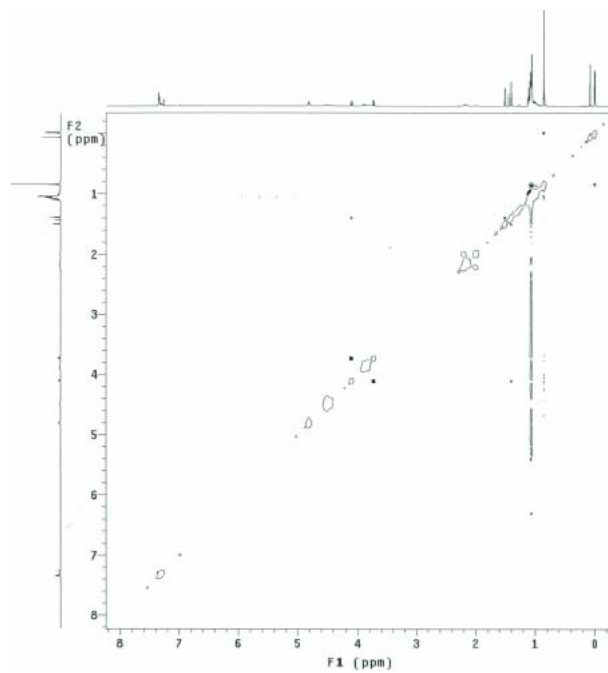
4: COSY

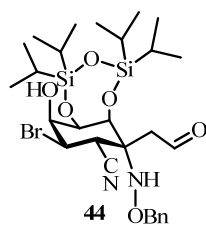


4: HMBC

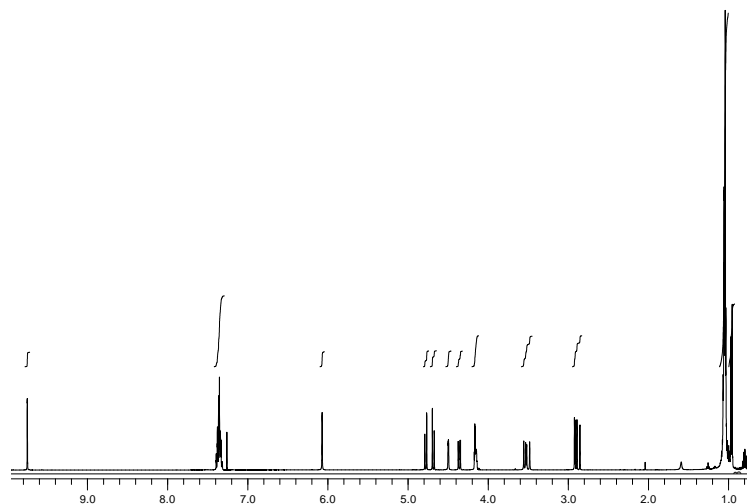


4: NOESY

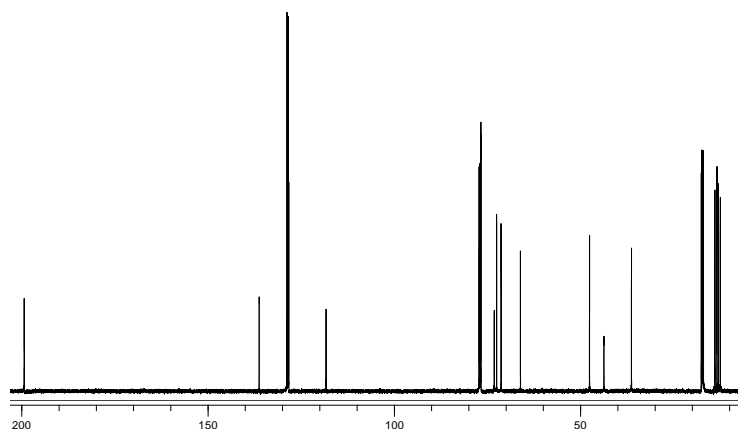




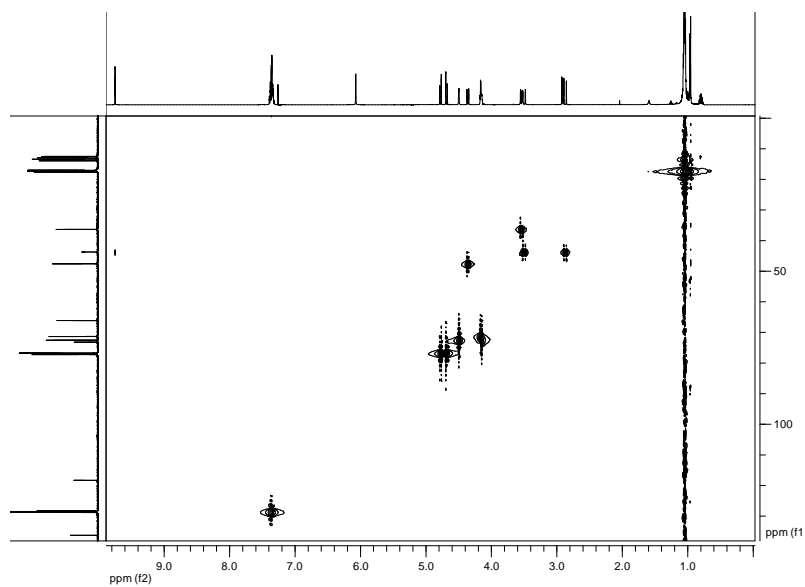
44: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3)



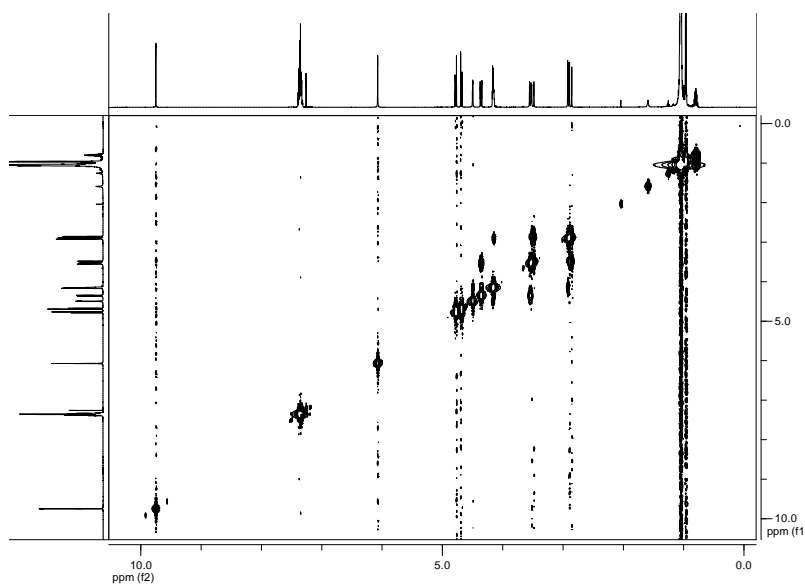
44: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3)



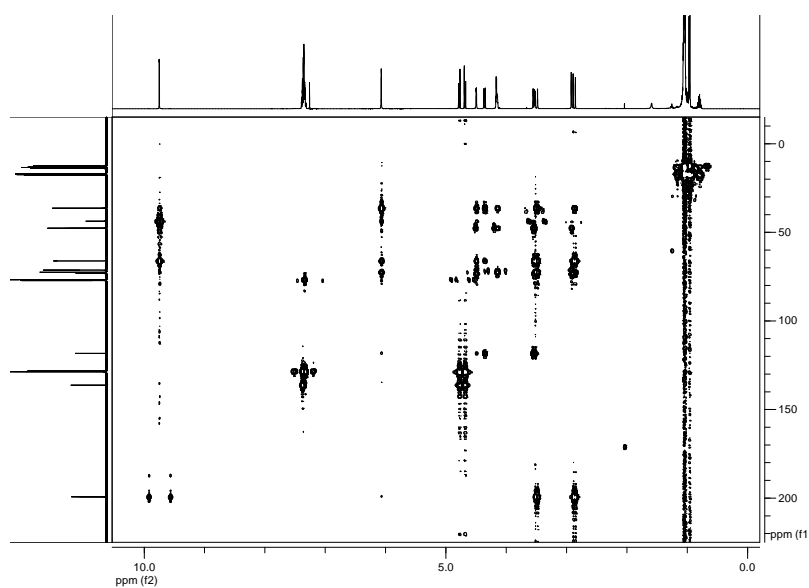
44: HSQC



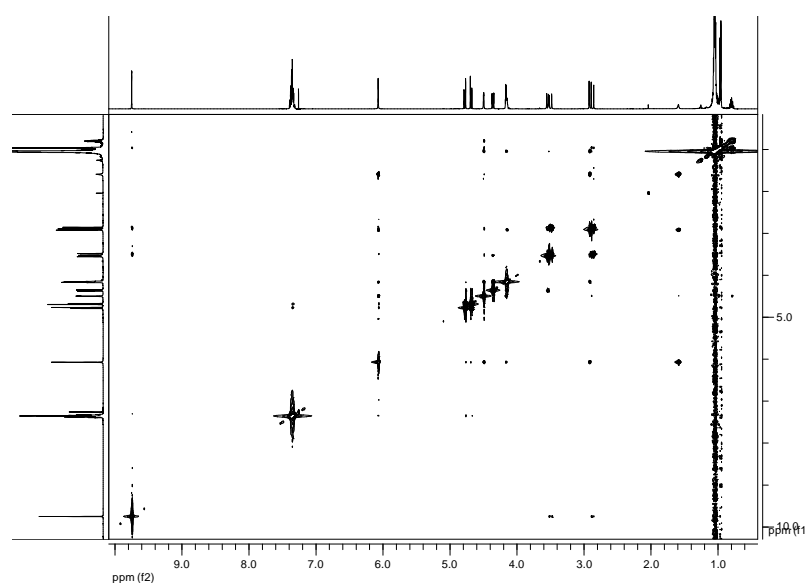
44: COSY

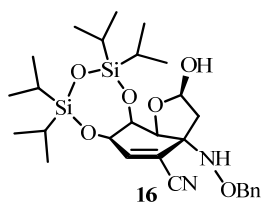


44: HMBC

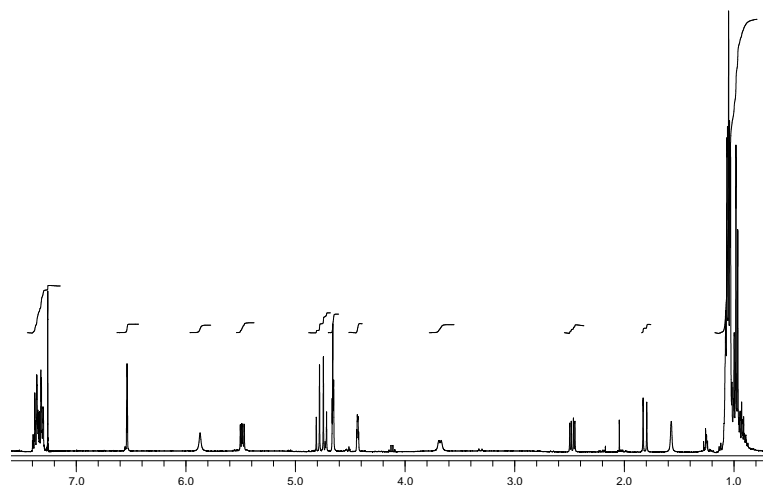


44: NOESY

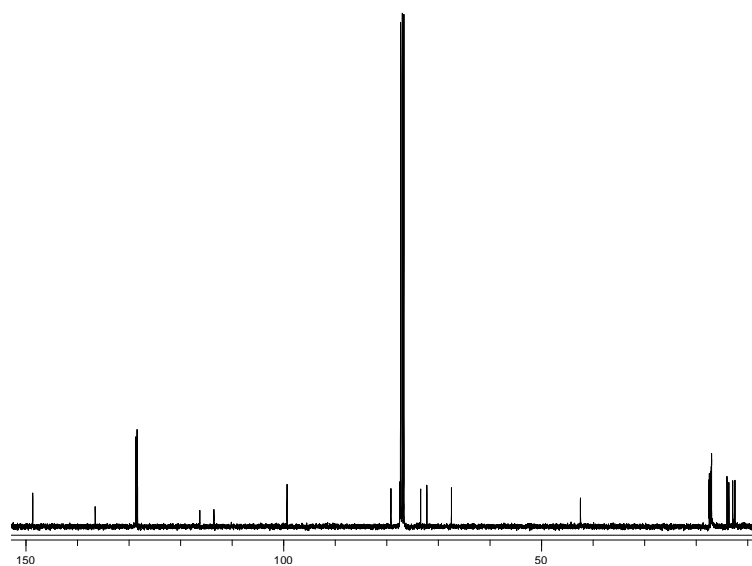




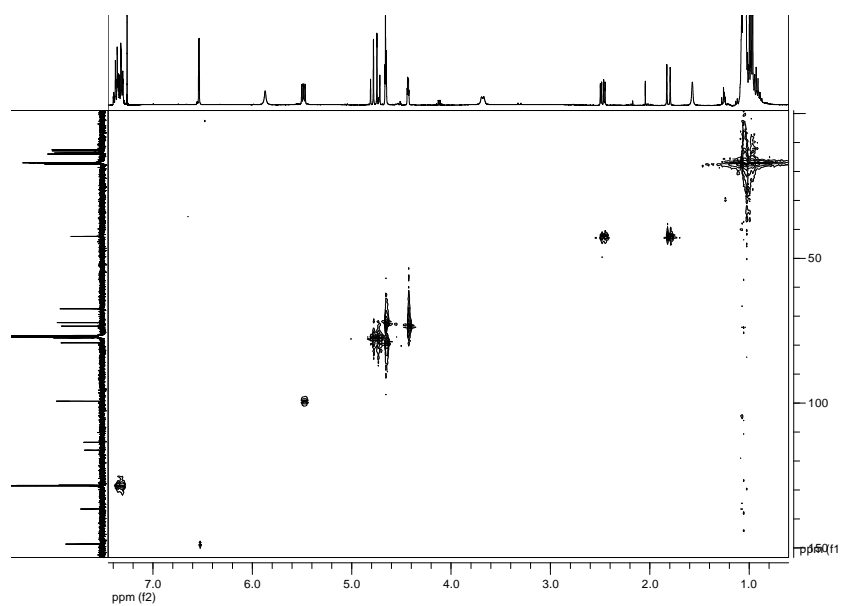
16: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



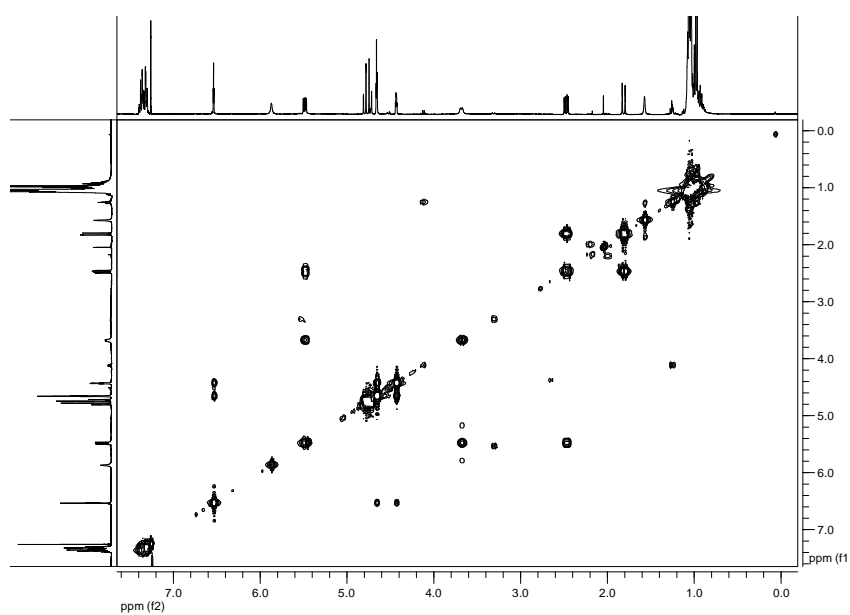
16: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



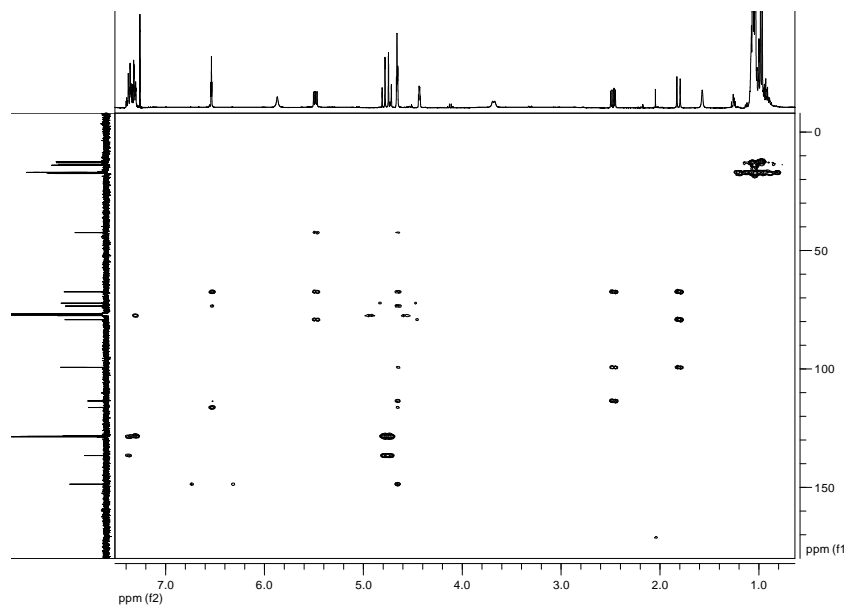
16: HSQC



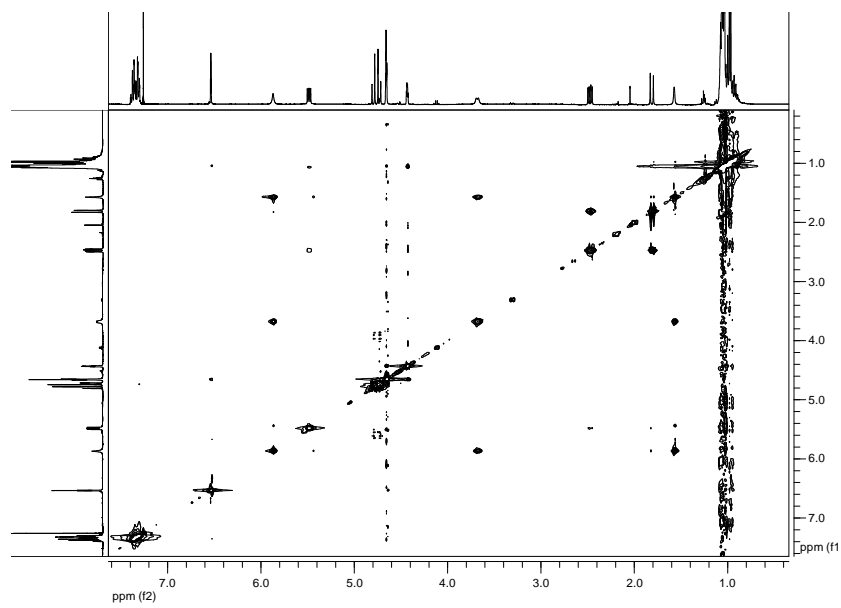
16: COSY

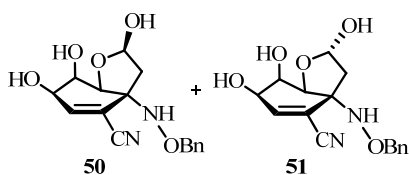


16: HMBC

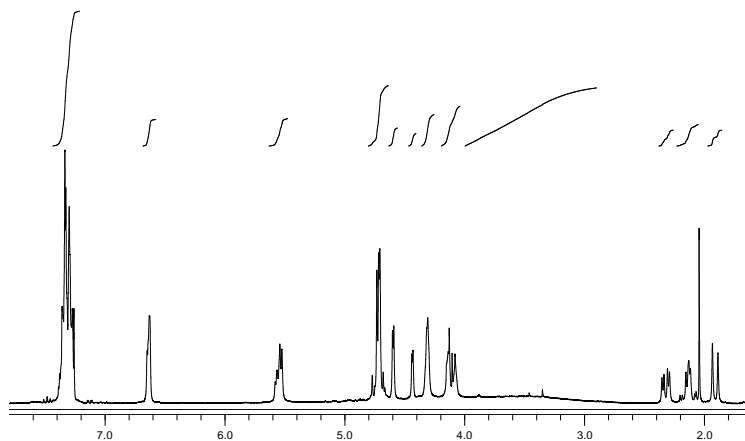


16: NOESY

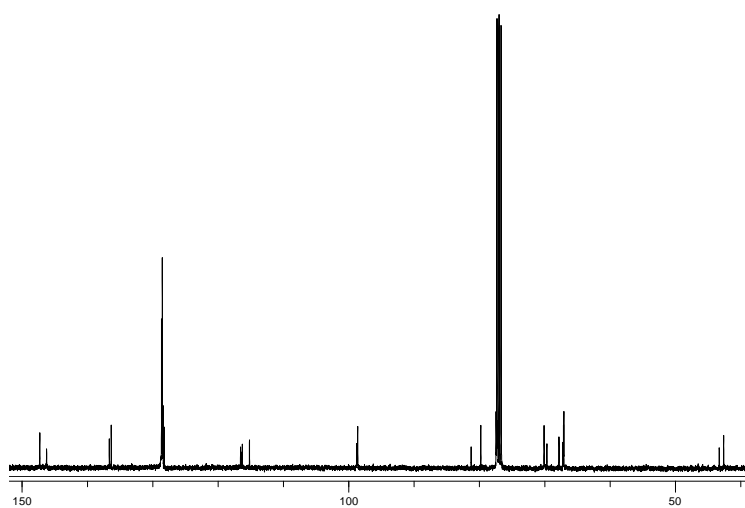




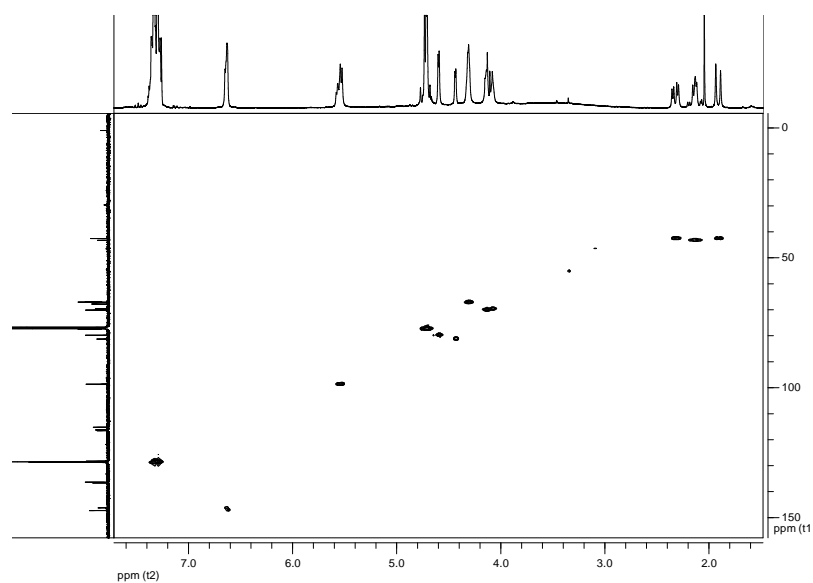
50 y 51: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



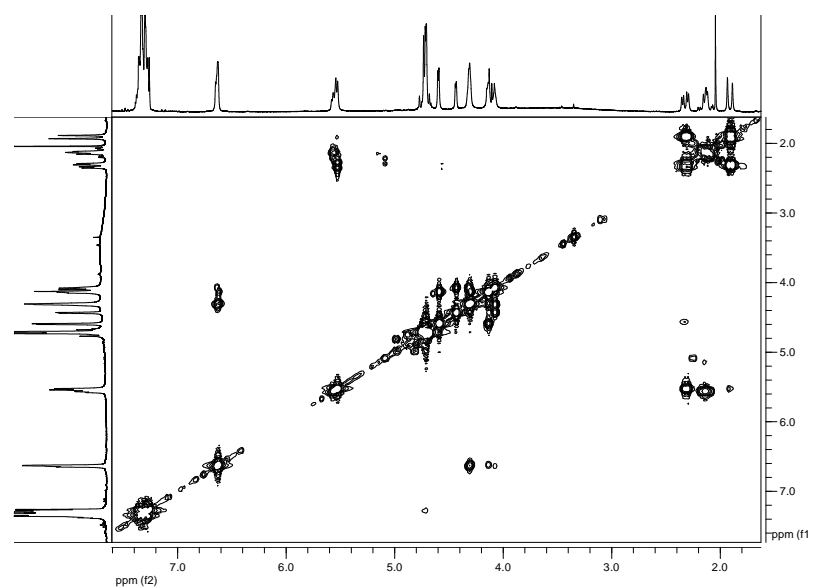
50 y 51: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



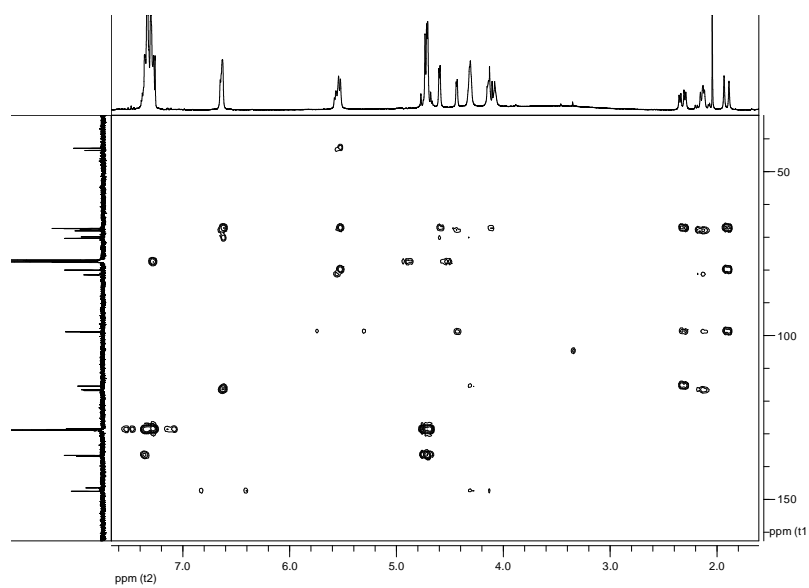
50 y 51: HSQC

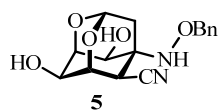


50 y 51: COSY

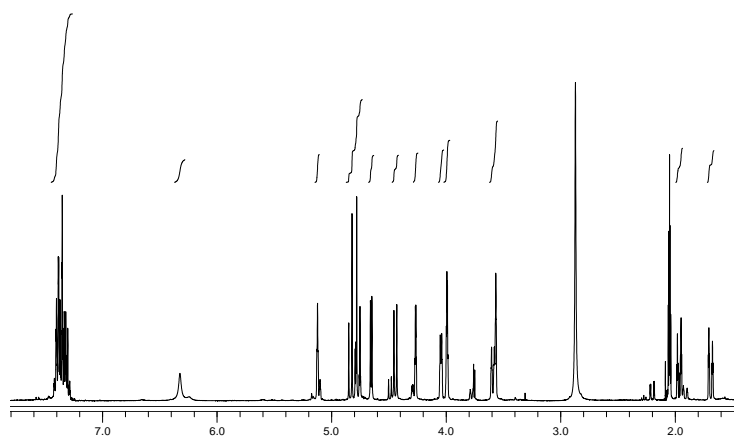


50 y 51: HMBC

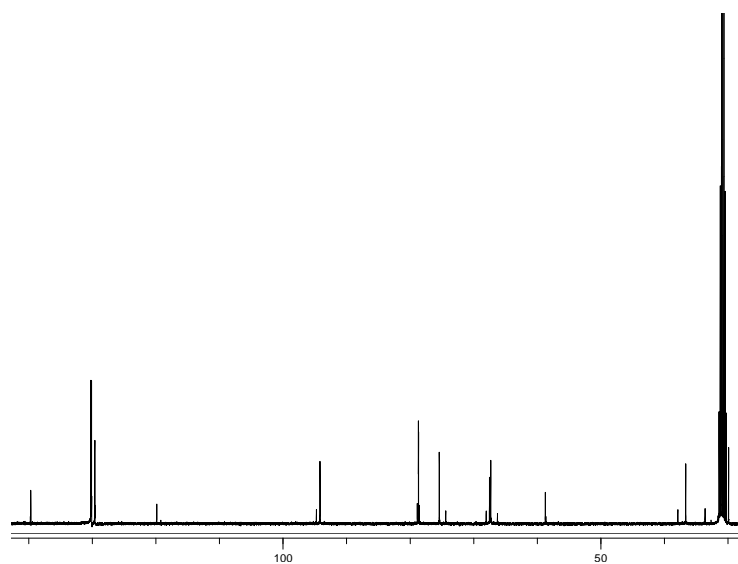




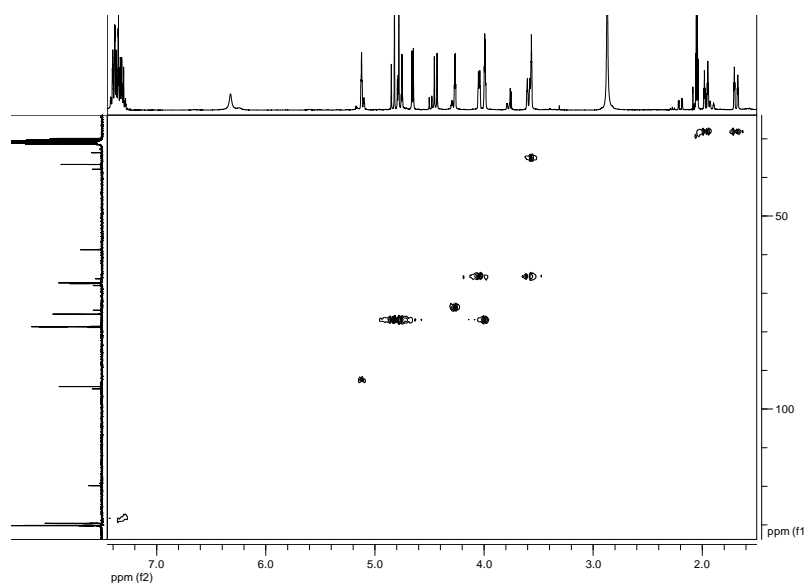
5: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$)



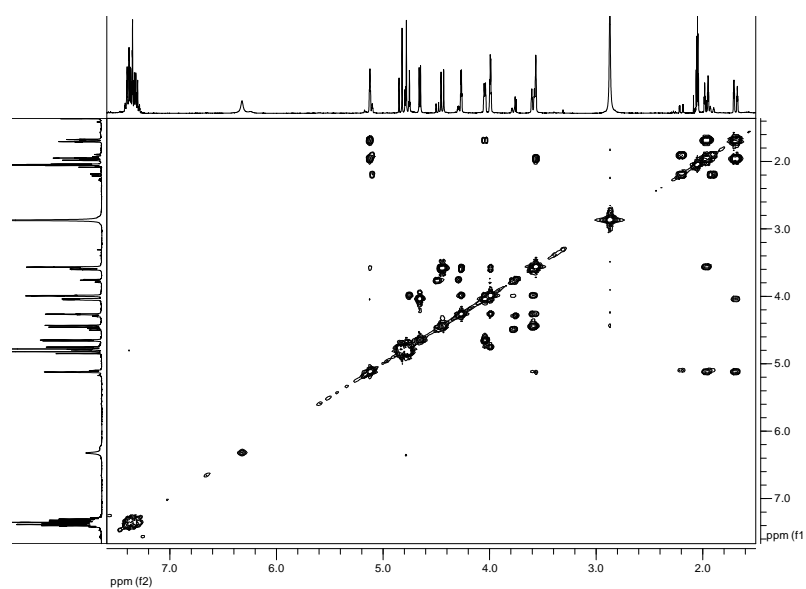
5: ^1H -RMN (100 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$)



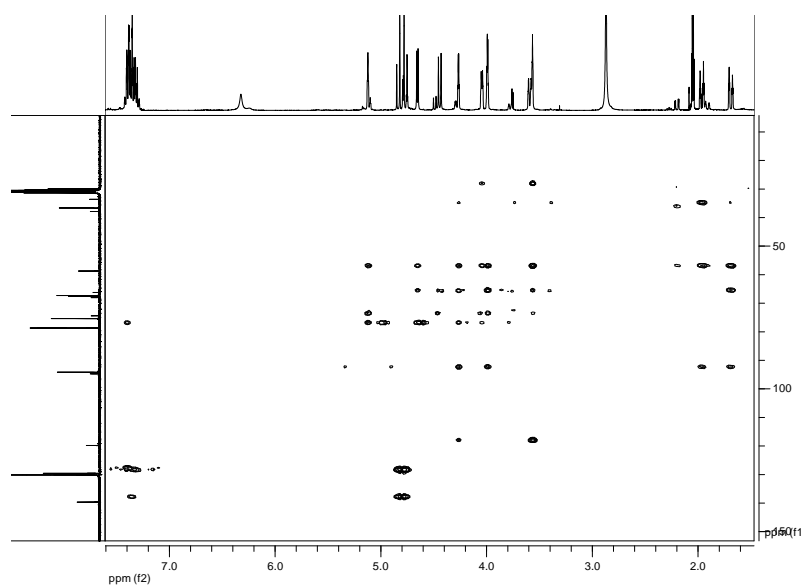
5: HSQC



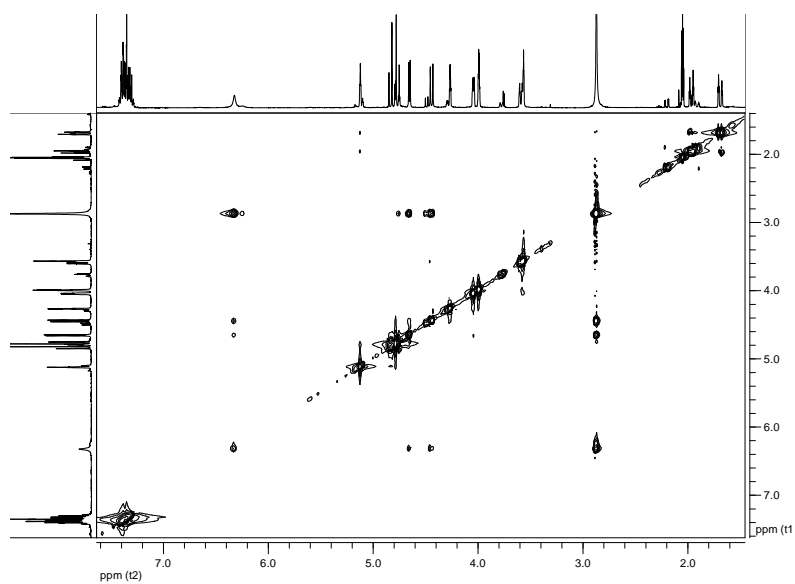
5: COSY

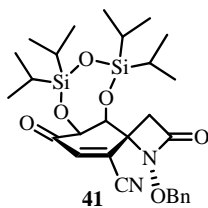


5: HMBC

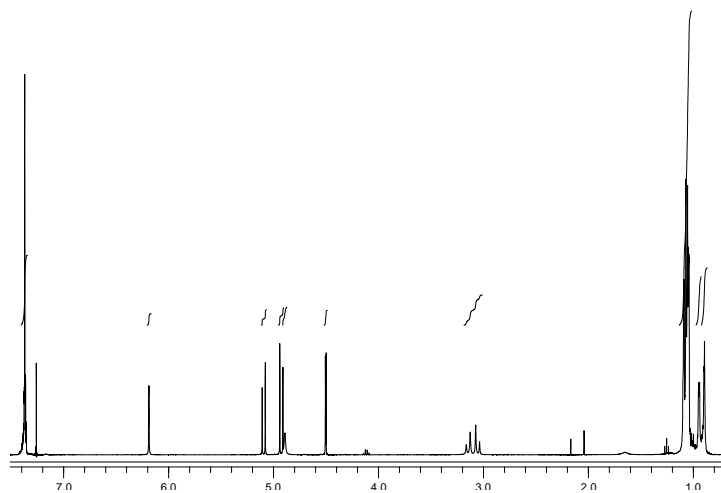


5: NOESY

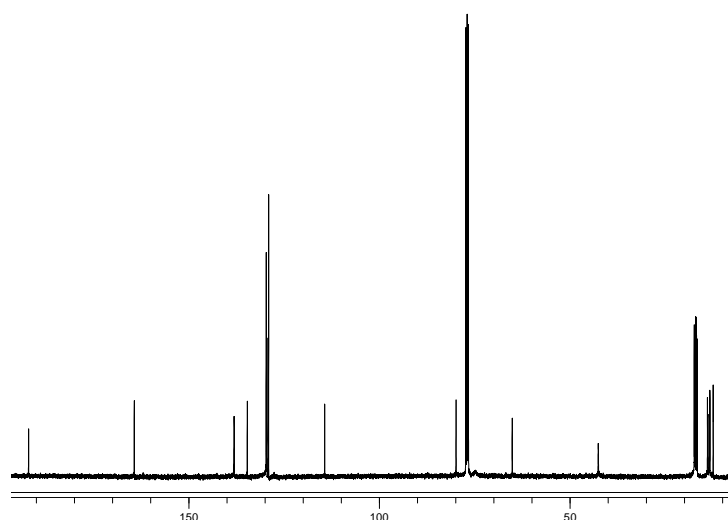




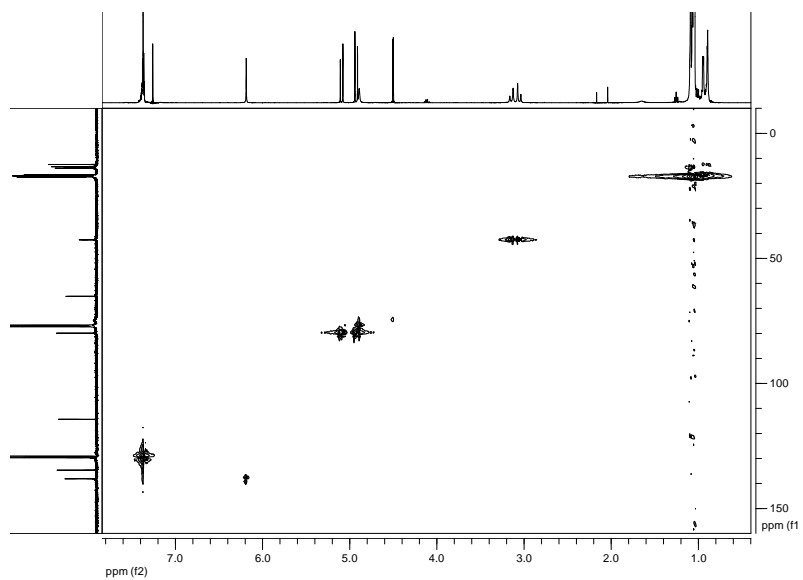
41: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



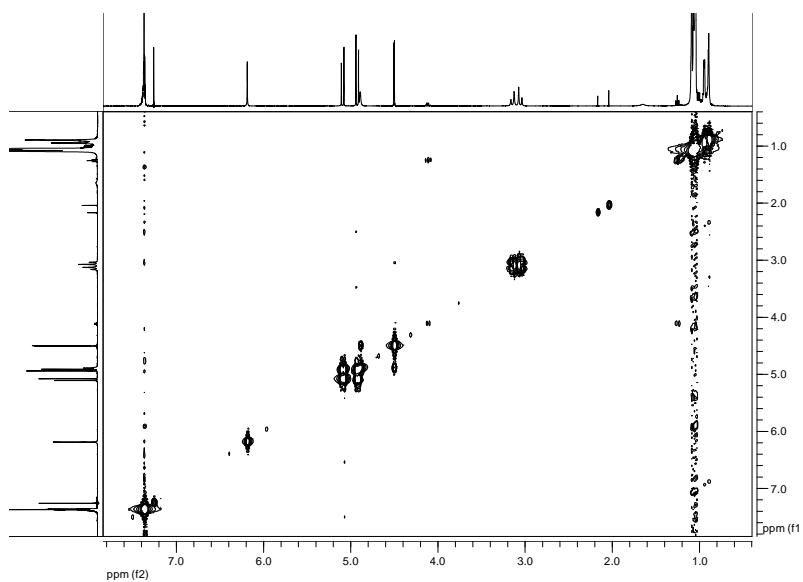
41: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



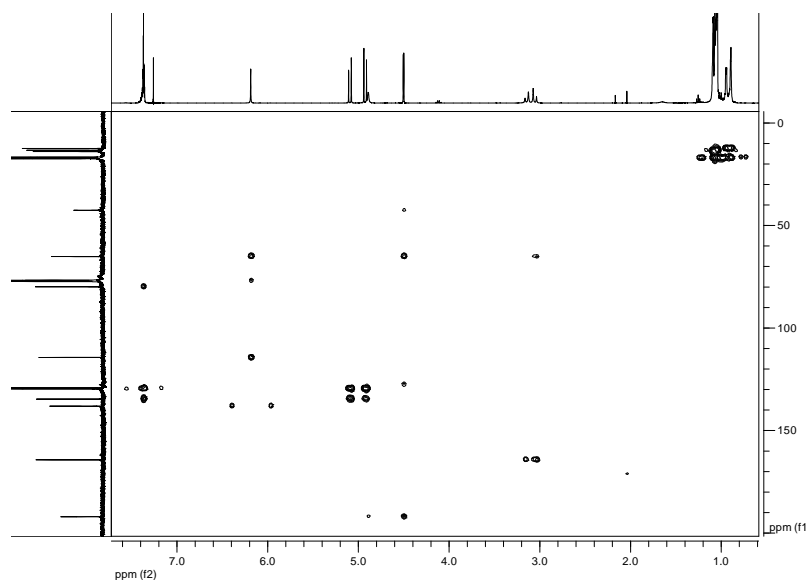
41: HSQC



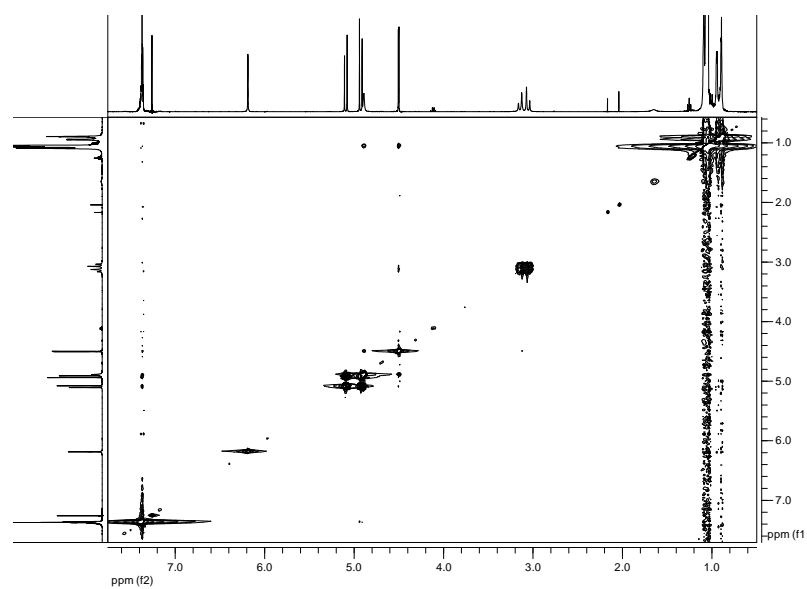
41: COSY

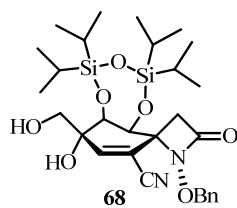


41: HMBC

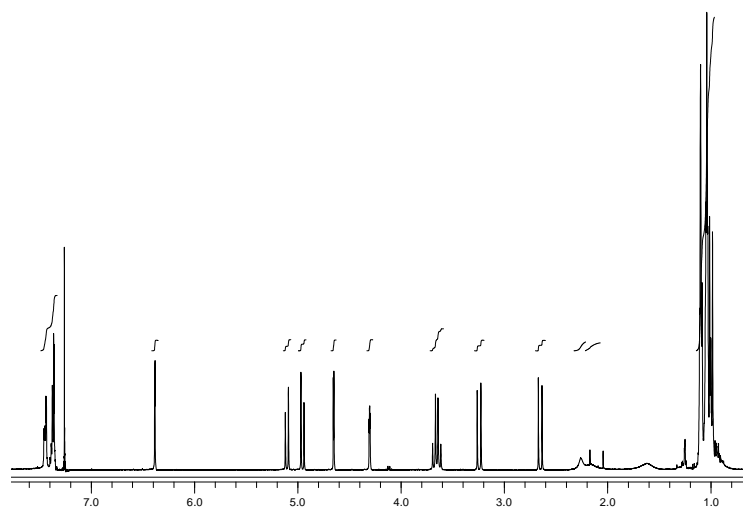


41: NOESY

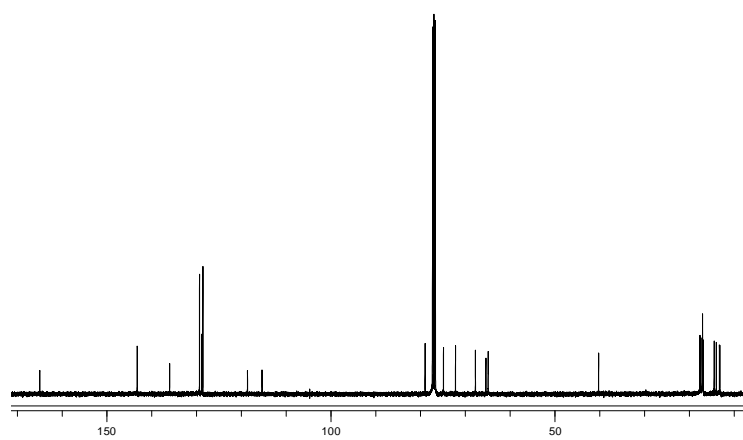




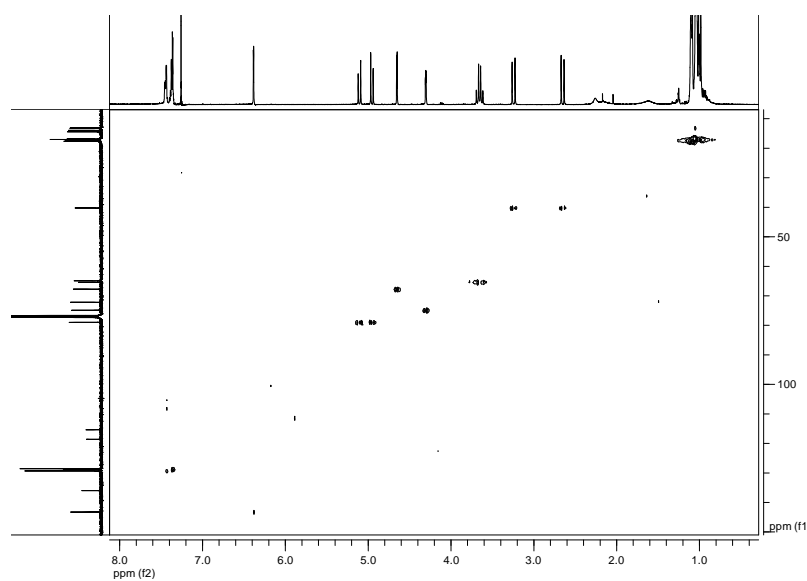
68: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



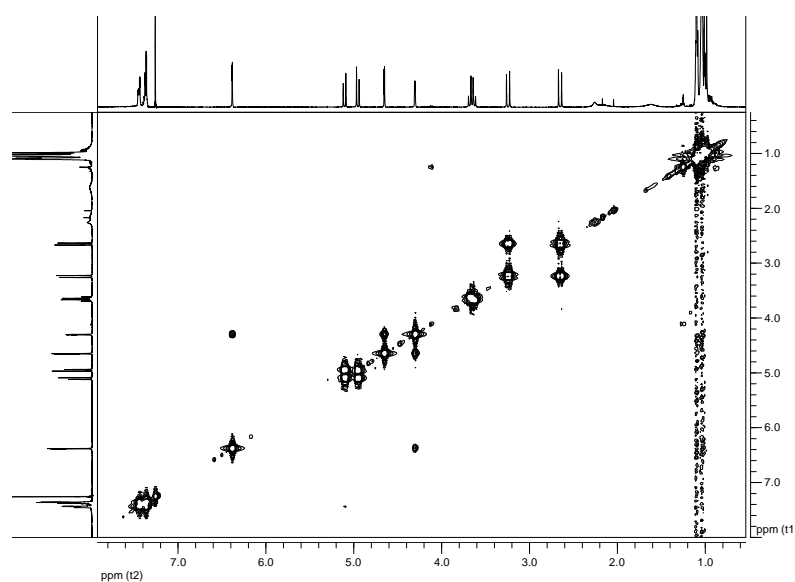
68: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



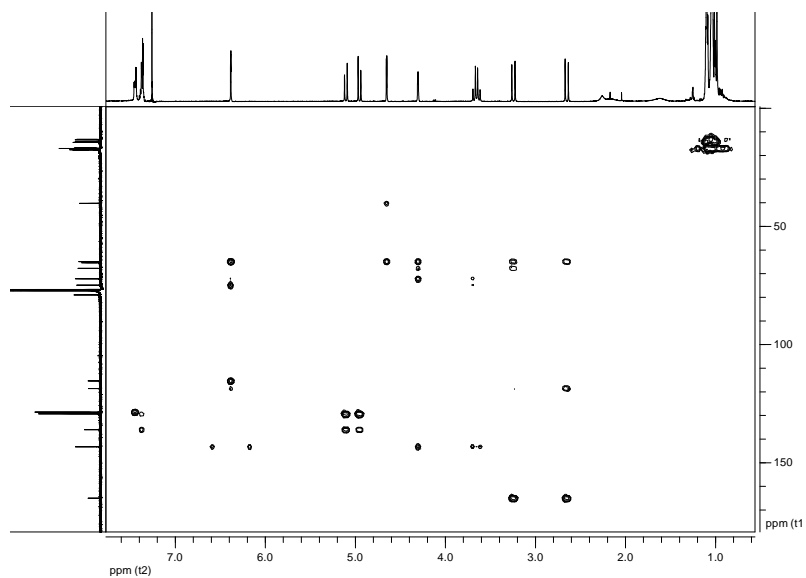
68: HSQC

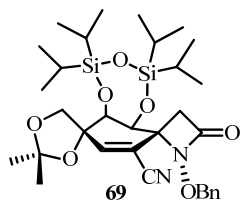


68: COSY

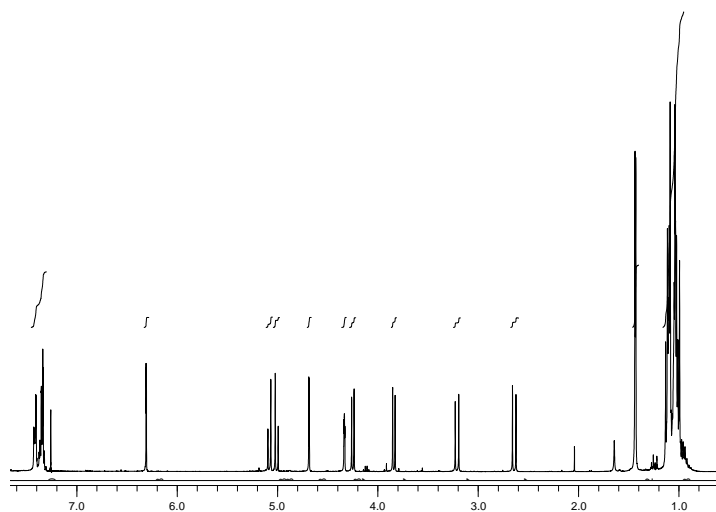


68: HMBC

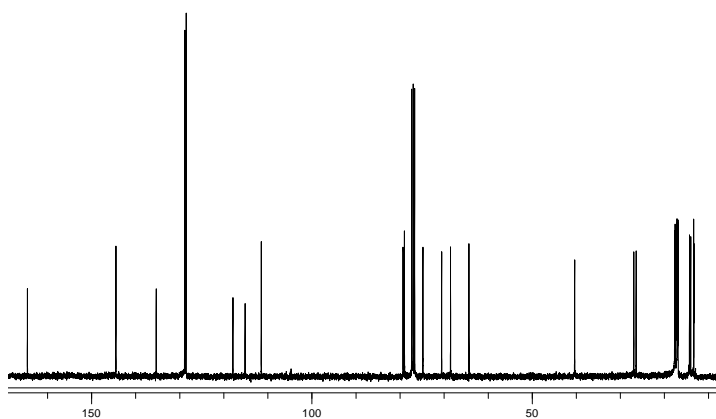




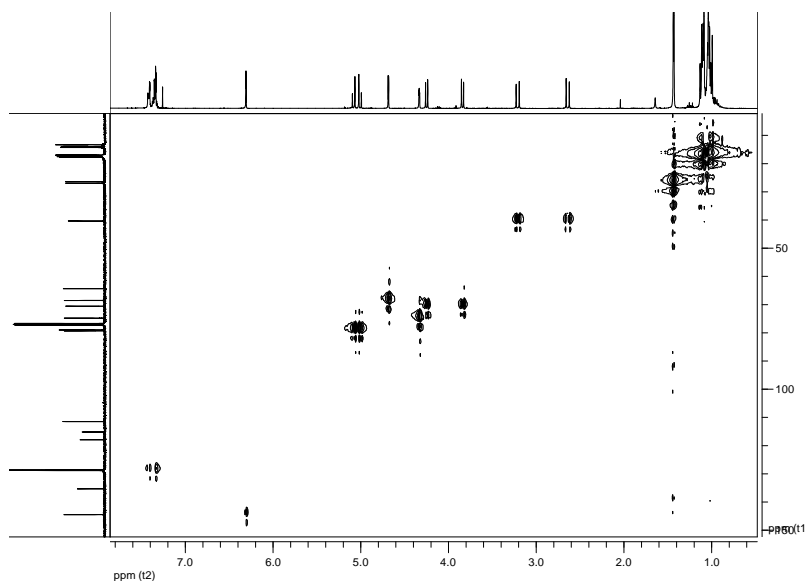
69: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



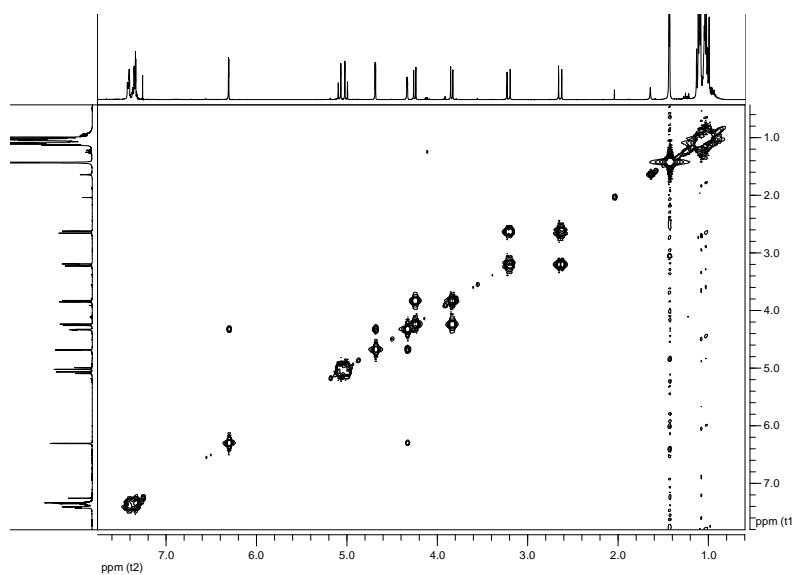
69: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



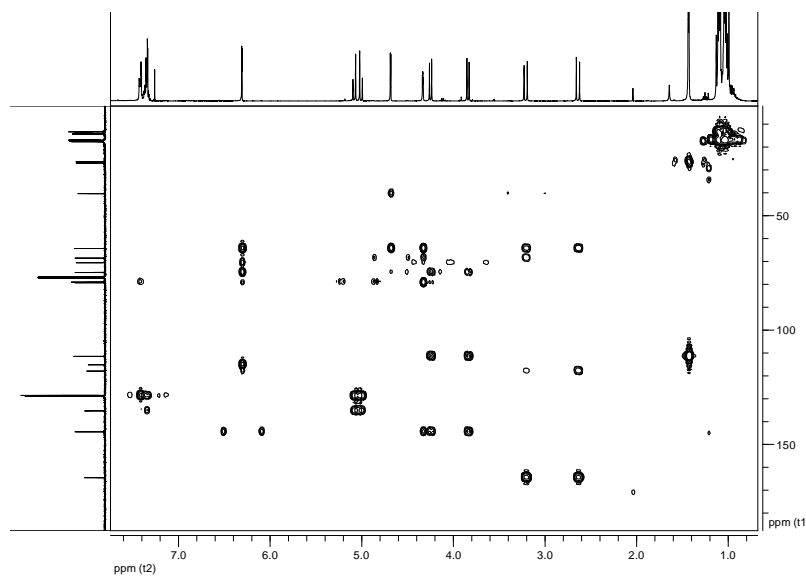
69: HSQC



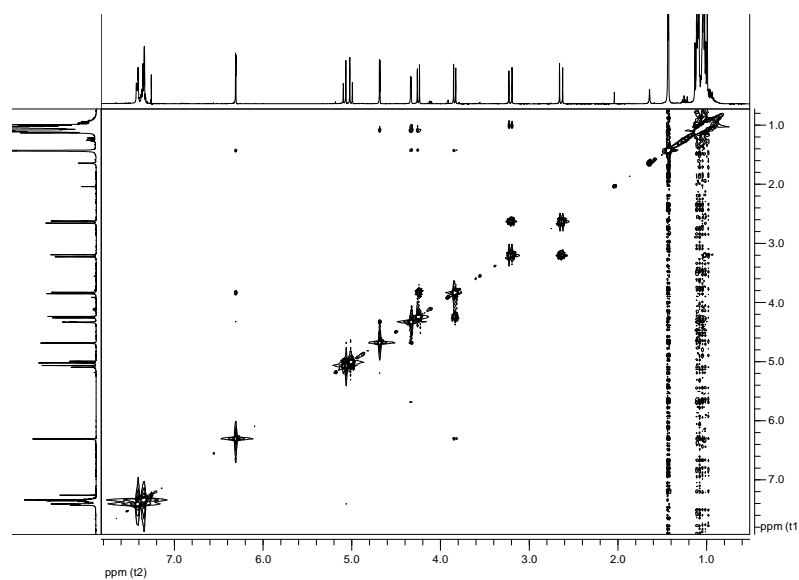
69: COSY

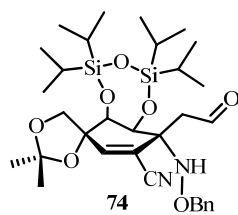


69: HMBC

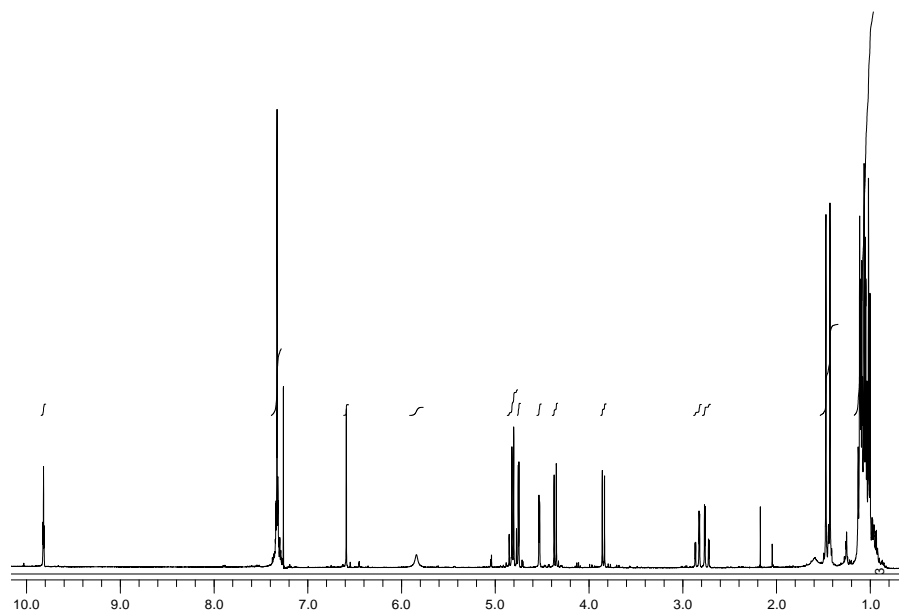


69: NOESY

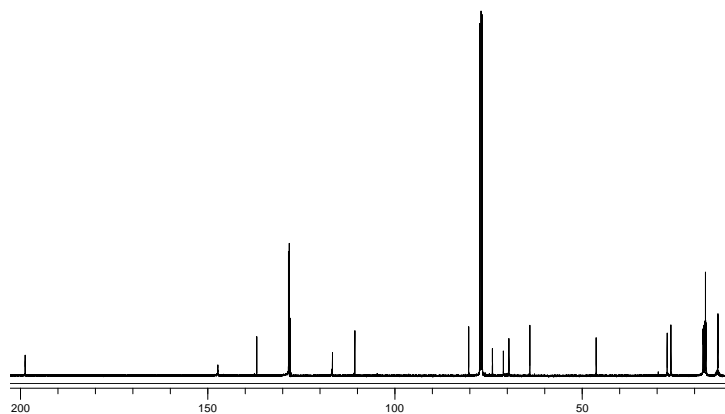




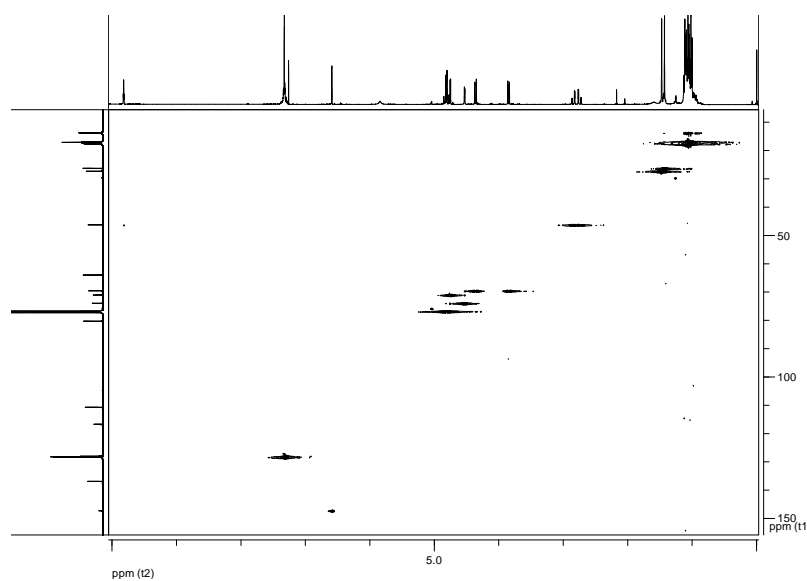
74: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



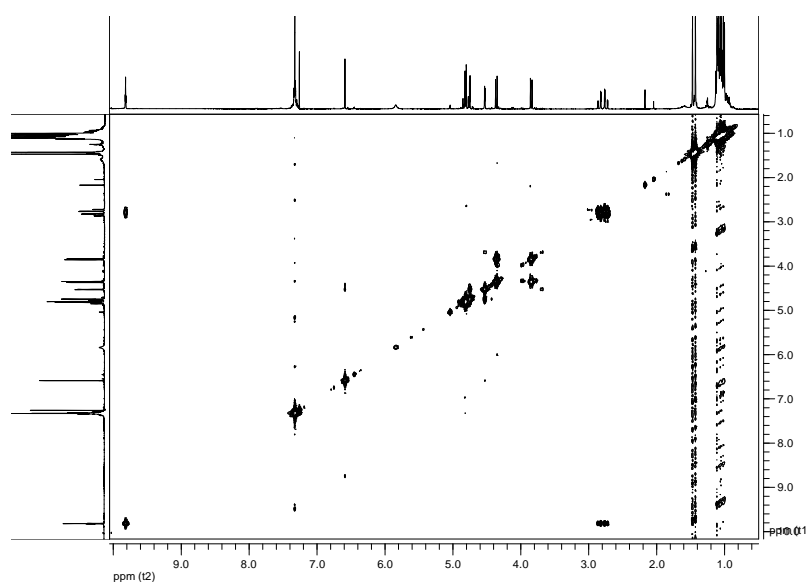
74: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



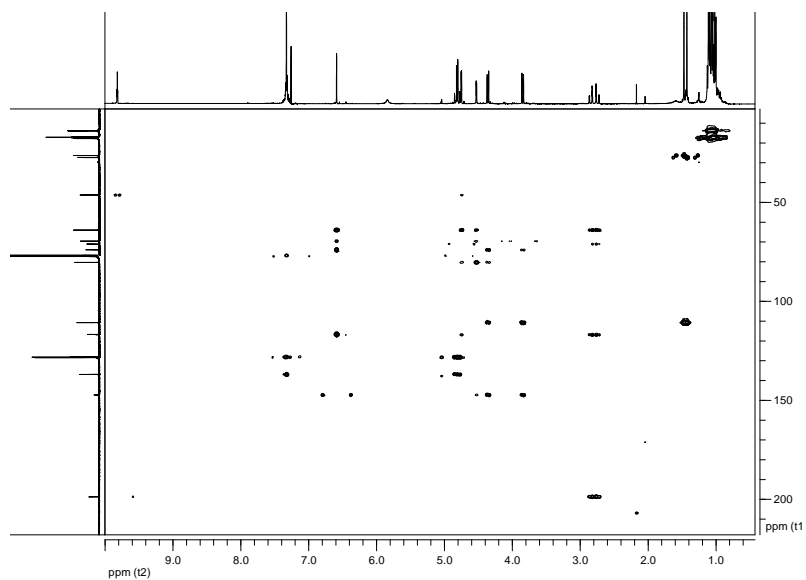
74: HSQC

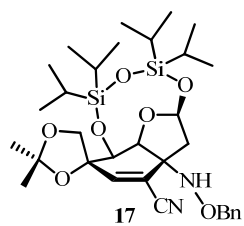


74: COSY

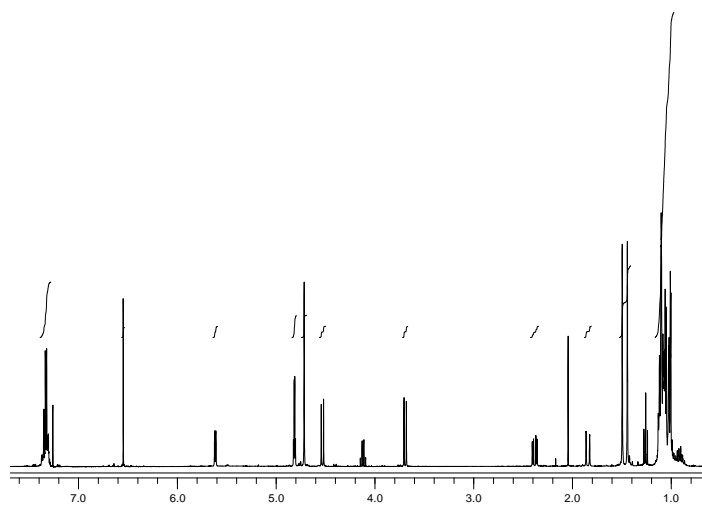


74: HMBC

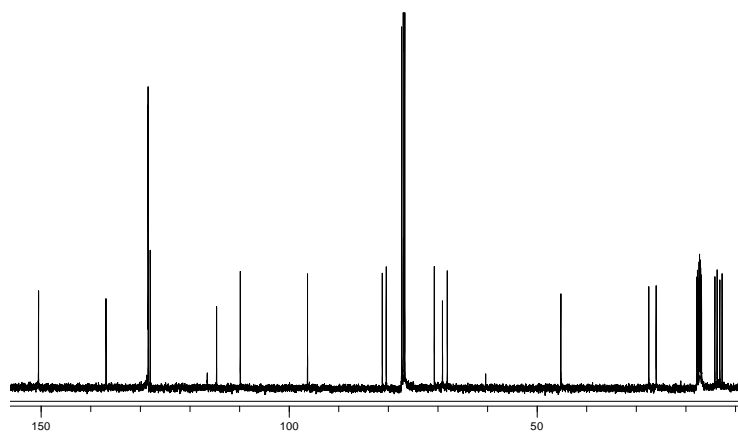




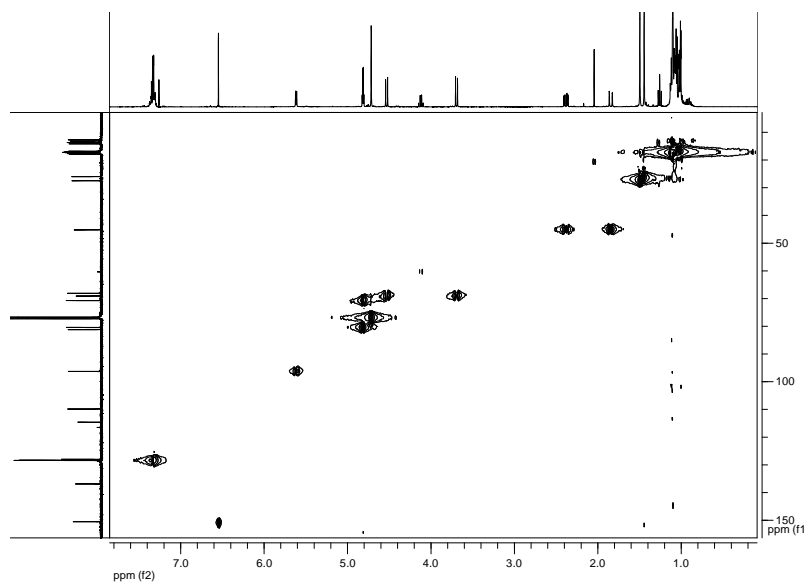
17: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



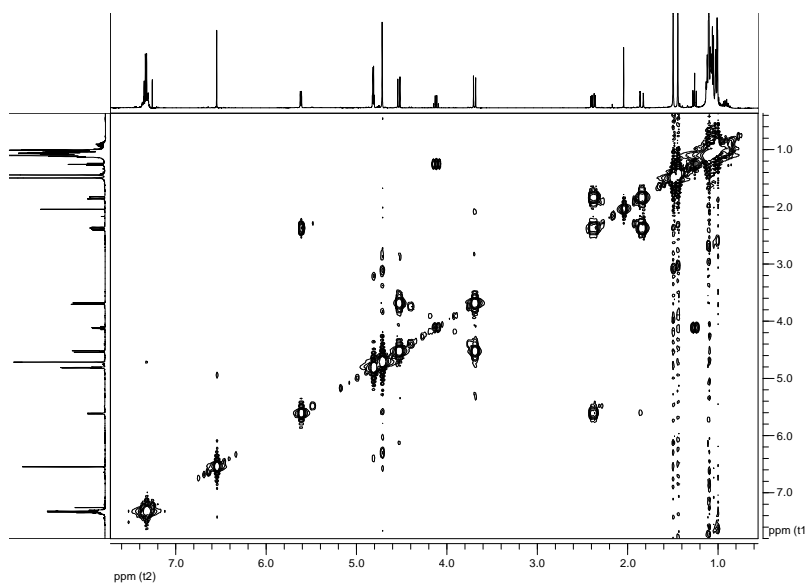
17: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



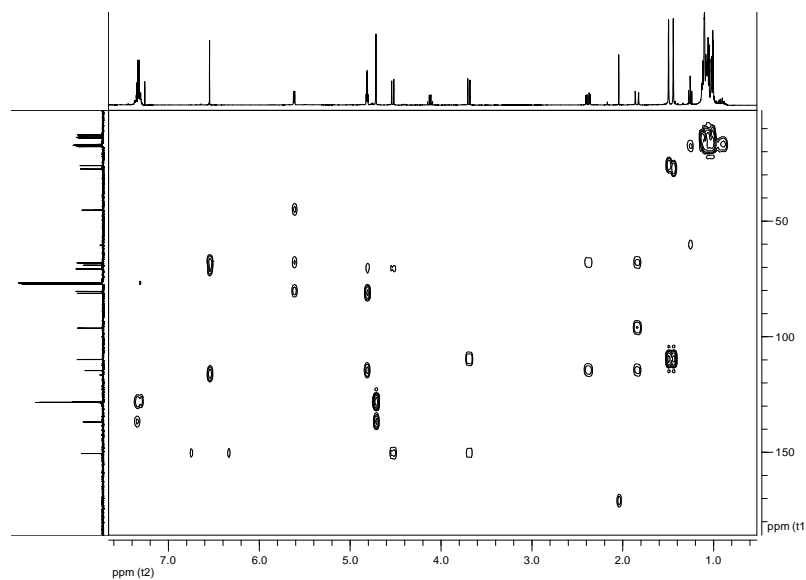
17: HSQC



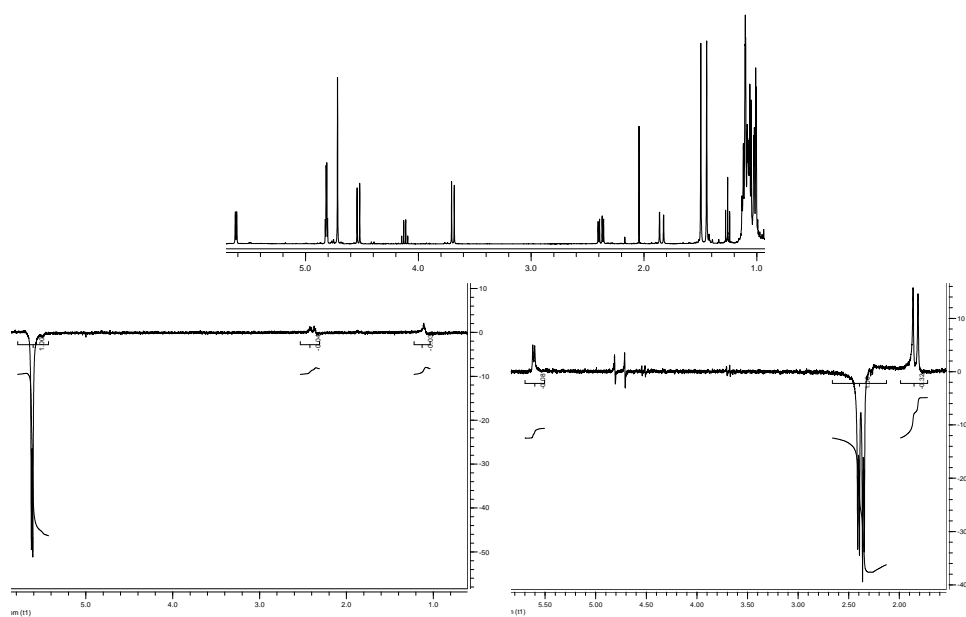
17: COSY

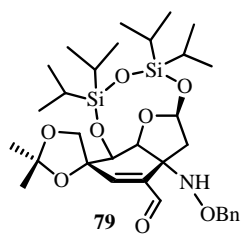


17: HMBC

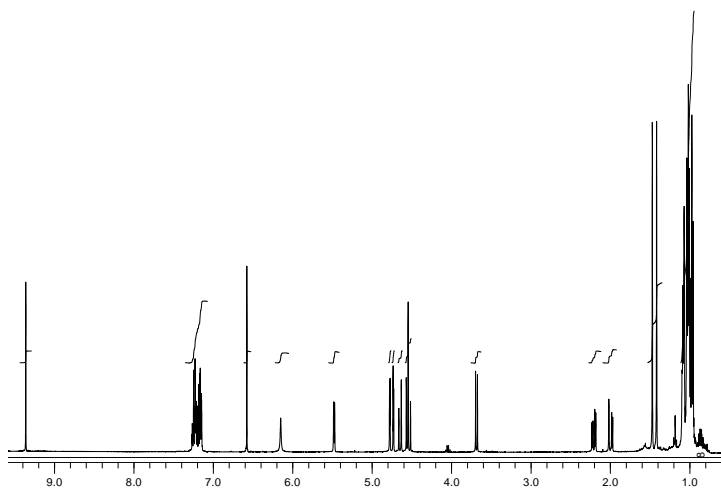


17: NOEs

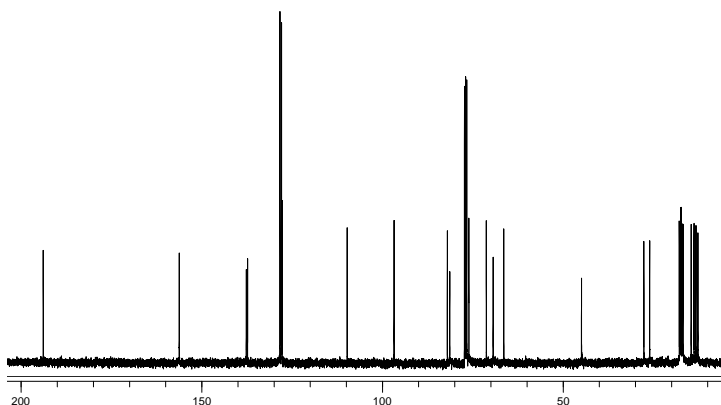




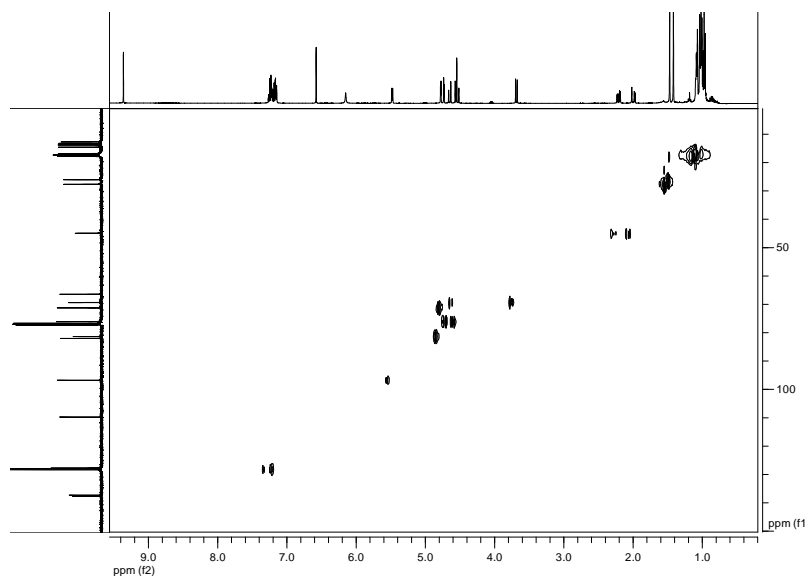
79: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



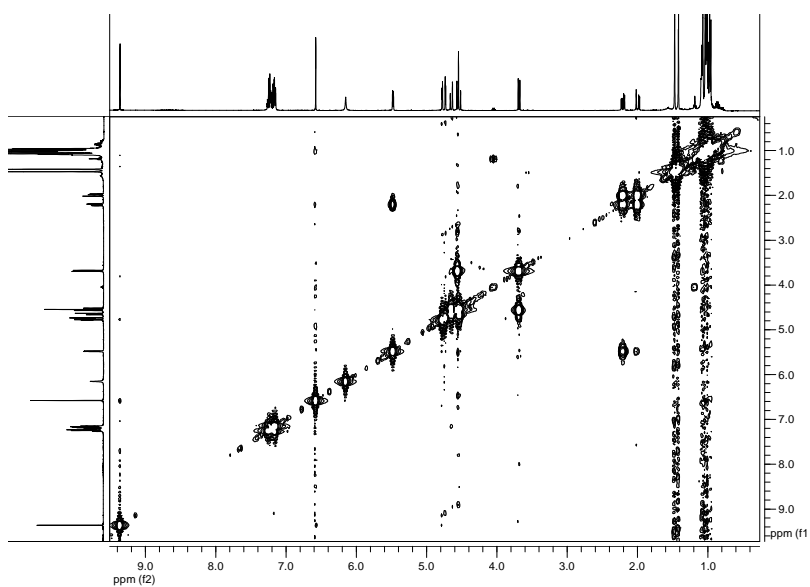
79: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



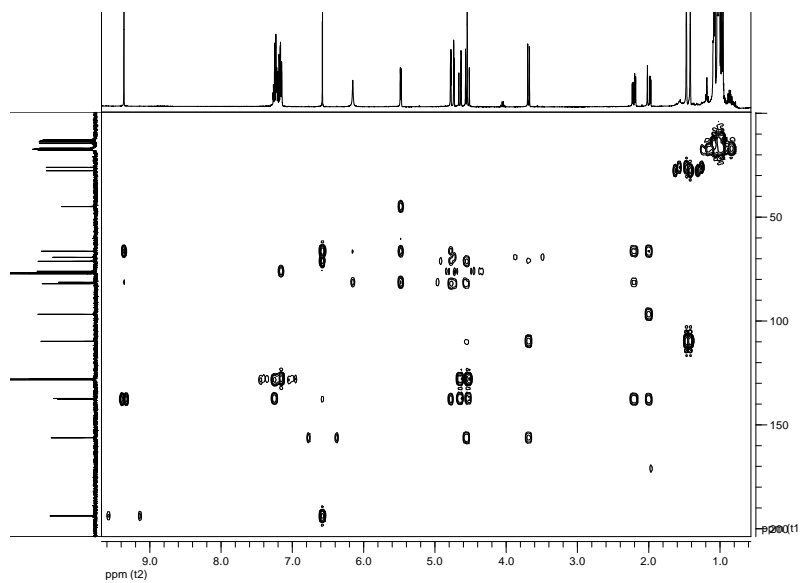
79: HSQC



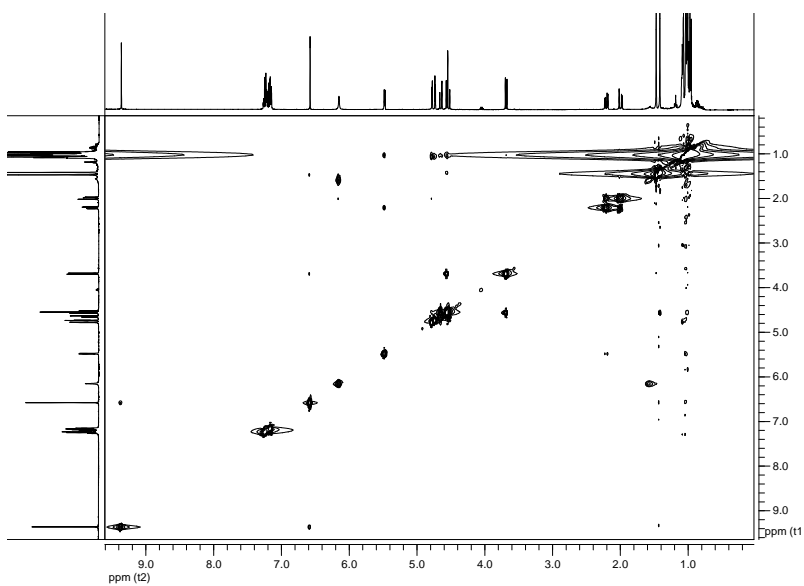
79: COSY

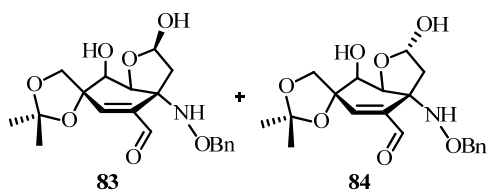


79: HMBC

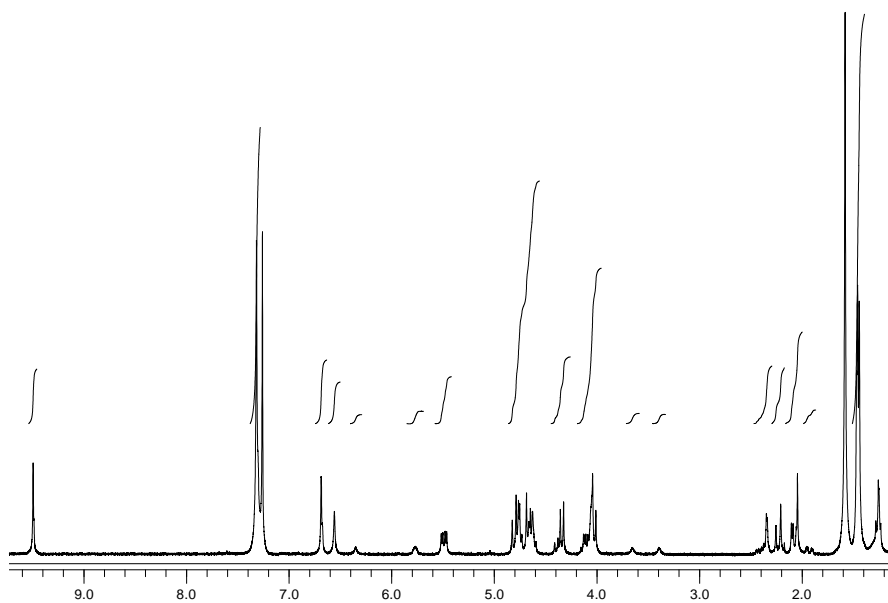


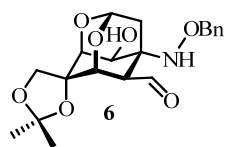
79: NOESY



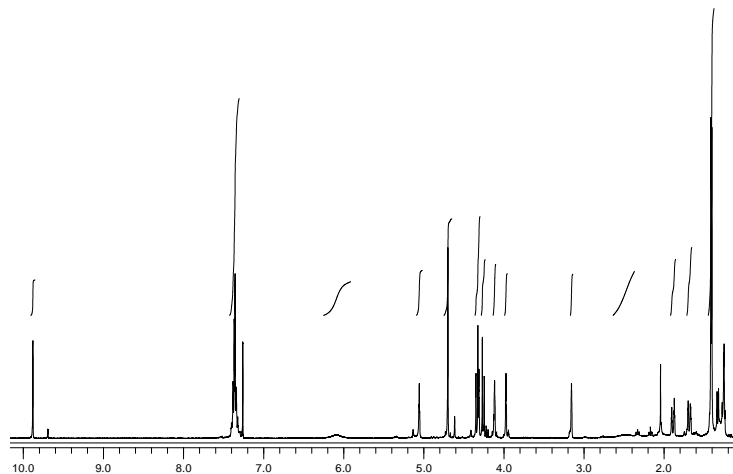


83 y 84: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)

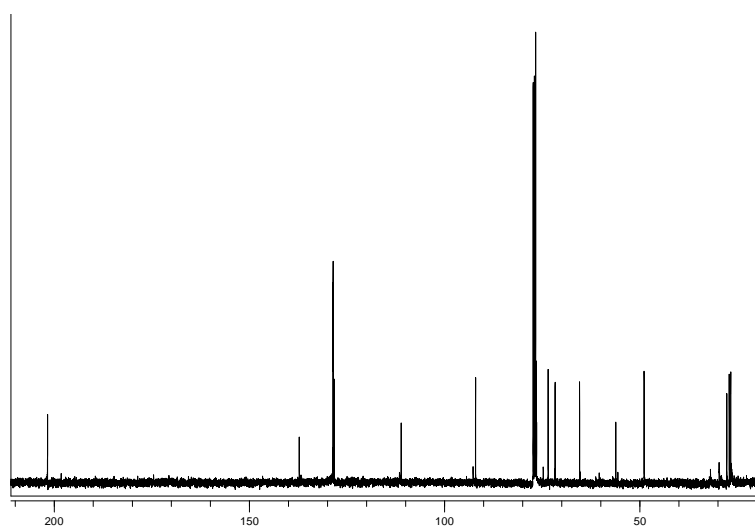




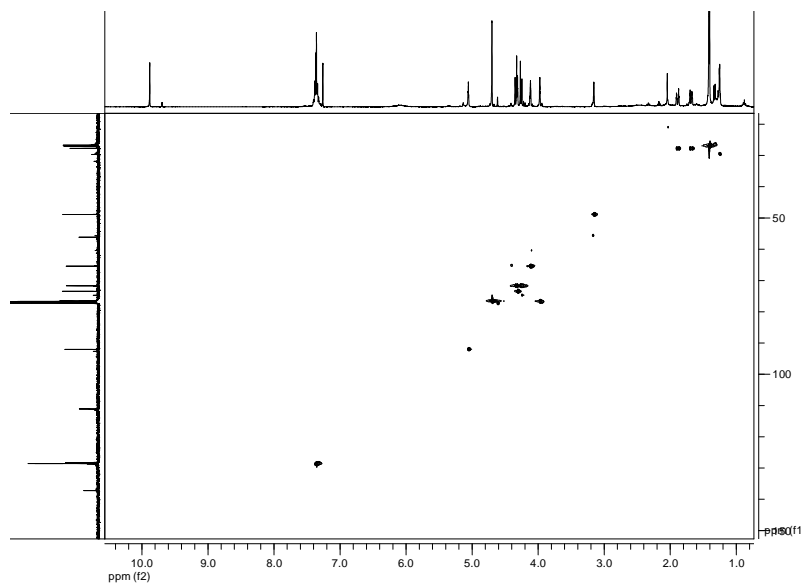
6: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



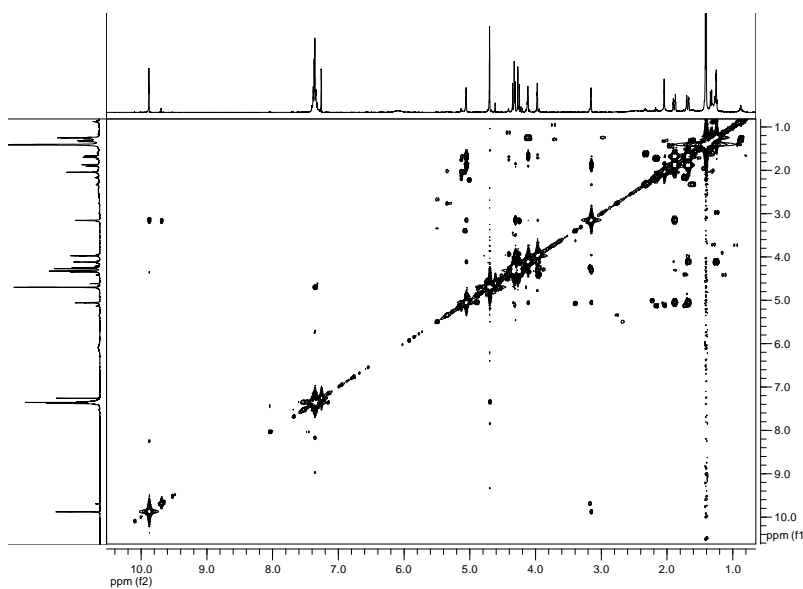
6: ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)



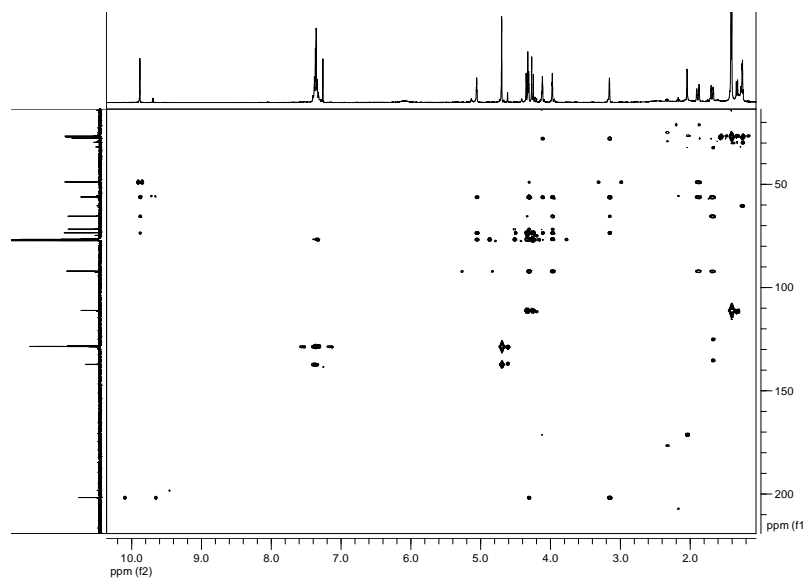
6: HSQC



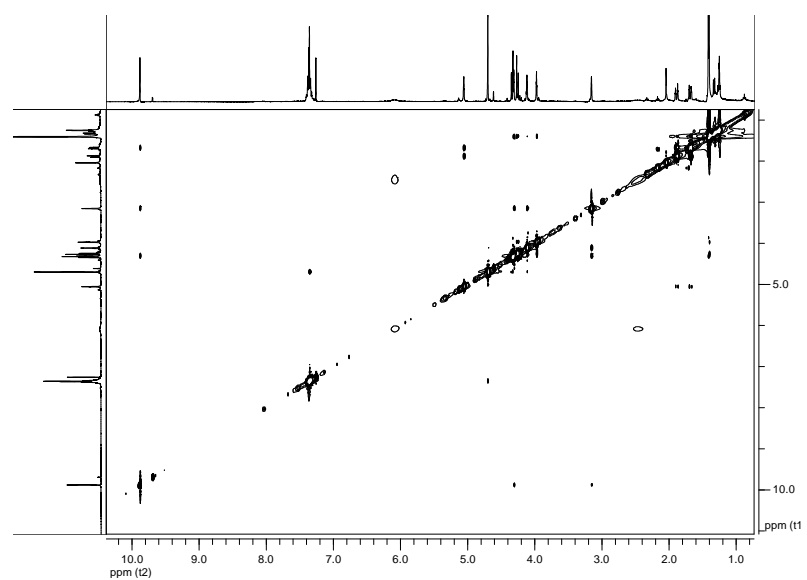
6: COSY



6: HMBC



6: NOESY



**ANEXO C: LISTADO DE DOCUMENTOS DE PATENTES DIRIGIDAS
HACIA LA SÍNTESIS TOTAL DE TTX**

LISTADO DE DOCUMENTOS DE PATENTES DIRIGIDAS HACIA LA SÍNTESIS TOTAL DE TTX

A continuación, se puede observar un listado de documentos de patentes que se han generado en nuestro grupo de investigación durante el periodo de realización de la presente Tesis Doctoral y en las cuales aparece como coinventor D. Raúl Benito Arenas.

Listado de Documentos de Patentes

Mayo 2012

1	Regioselective Functionalization and Protection of Spirolactams. Noheda Marín, P.; Bernabé Pajares, M.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u> Número de Solicitud: PCT/EP2005/005149 Fecha de Prioridad: 10/05/2005 Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve País/Región: Solicitud PCT Estado: Publicada (17/11/2005); WO2005/108357
----------	--

2	<p>Regioselective Functionalization and Protection of Spirolactams.</p> <p>Noheda Marín, P.; Bernabé Pajares, M.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: CA2,566,420</p> <p>Fecha de Prioridad: 10/05/2005</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: CANADA (PCT)</p> <p>Estado: Publicada (17/11/2005)</p>
3	<p>Regioselective Hydroxylation, Functionalization and Protection of Spirolactams II.</p> <p>Noheda Marín, P.; Bernabé Pajares, M.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: EP04380295.8</p> <p>Fecha de Prioridad: 30/12/2004</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud Europea (EPO)</p> <p>Estado: Publicada (05/07/2006); EP1676836A1</p>
4	<p>Regioselective Hydroxylation, Functionalization and Protection of Spirolactams II.</p> <p>Noheda Marín, P.; Bernabé Pajares, M.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: 11/047,860</p> <p>Fecha de Prioridad: 01/02/2005</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: USA</p> <p>Estado: Publicada (05/07/2006); US2006/0148778</p>

5	<p>Synthesis of Tetrodotoxin, Its Analogues and Intermediates Thereof.</p> <p>Noheda Marín, P.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u>; Hojas García, E.; Garayalde Hernandez, D.; Lozano Gordillo, L. M.</p> <p>Número de Solicitud: EP07380128.4</p> <p>Fecha de Prioridad: 08/05/2007</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud Europea (EPO)</p> <p>Estado: Presentada</p>
6	<p>Substituted Quinazoline Compounds, Their Preparation and Use as Intermediates.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: 05000179.1</p> <p>Fecha de Prioridad: 07/01/2005</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud Europea (EPO)</p> <p>Estado: Presentada</p>

7	<p>Substituted 2-Amino-quinazolin-4-CN Compounds for Use in the Treatment of CNS Disorders, Pain, Stroke, Addiction and Epilepsy, Their Preparation and Use as Intermediates.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: PCT/EP2006/000055</p> <p>Fecha de Prioridad: 05/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud PCT</p> <p>Estado: Presentada</p>
8	<p>Substituted 2-Amino-quinazolin-4-CN Compounds for Use in the Treatment of CNS Disorders, Pain, Stroke, Addiction and Epilepsy, Their Preparation and Use as Intermediates.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: PCT/EP2006/000096</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud PCT</p> <p>Estado: Publicada (13/07/2006); WO2006/072588</p>

9	<p>Substituted 2-Amino-quinazolin-4-CN Compounds for Use in the Treatment of CNS Disorders, Pain, Stroke, Addiction and Epilepsy, Their Preparation and Use as Intermediates.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: CA2,592,455</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: CANADA (PCT)</p> <p>Estado: Publicada; CA2592455</p>
---	--

10	<p>Substituted 2-Amino-quinazolin-4-CN Compounds for Use in the Treatment of CNS Disorders, Pain, Stroke, Addiction and Epilepsy, Their Preparation and Use as Intermediates.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: EP06701826.7</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud Europea (EPO)</p> <p>Estado: Publicada</p>
----	---

11	<p>Substituted Quinazolin Compounds, Their Preparation and Use as Medicaments.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: 200680001768.4</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: CHINA (PCT)</p> <p>Estado: Publicada</p>
12	<p>Substituted Quinazolin Compounds, Their Preparation and Use as Medicaments.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: 2007-549863</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Japón (PCT)</p> <p>Estado: Publicada</p>
13	<p>Substituted Quinazolin Compounds, Their Preparation and Use as Medicaments.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: MX/a/2007/008233</p> <p>Fecha de Prioridad: 09/01/2006</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: MEXICO (PCT)</p> <p>Estado: Publicada</p>

14	Substituted Quinazolin Compounds, Their Preparation and Use as Medicaments. Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Lozano Gordillo, L. M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u> Número de Solicitud: US11/794882 Fecha de Prioridad: 09/01/2006 Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve País/Región: USA (PCT) Estado: Publicada
15	Rearrangement of Spirolactams and Compounds Obtained Thereby. Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u> Número de Solicitud: EP06380204.5 Fecha de Prioridad: 19/07/2006 Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve País/Región: Solicitud Europea (EPO) Estado: Publicada (20/02/2008); EP1889840
16	Rearrangement of Spirolactams and Compounds Obtained Thereby. Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u> Número de Solicitud: PCT/EP2007/057414 Fecha de Prioridad: 18/07/2007 Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve País/Región: Solicitud PCT Estado: Publicada (24/01/2008); WO2008/009695A

17	<p>1-Azaspiro[3.5]nonan-2-one-5,7-carbolactone and 5,7-Protected-1-azaspiro[3.5]nona-2-one Derivatives and Their Use as Intermediates in the Synthesis of TTX.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.;</u> Hojas García, E.</p> <p>Número de Solicitud: EP07380033.6</p> <p>Fecha de Prioridad: 12/02/2007</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud Europea (EPO)</p> <p>Estado: Publicada (13/08/2008); EP1956024A</p>
18	<p>1-Azaspiro[3.5]nonan-2-one-5,7-carbolactone and 5,7-Protected-1-azaspiro[3.5]nona-2-one Derivatives and Their Use as Intermediates in the Synthesis of TTX.</p> <p>Noheda Marín, P.; Maroto Quintana, S.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.;</u> Hojas García, E.</p> <p>Número de Solicitud:</p> <p>Fecha de Prioridad: 12/02/2008</p> <p>Solicitante: Laboratorios del Dr. Esteve</p> <p>País/Región: Solicitud PCT</p> <p>Estado: Publicada (21/08/2008); WO2008/098916A</p>
19	<p>TTX Intermediates Synthesis.</p> <p>Noheda Marín, P.; Lozano Gordillo, L.M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u></p> <p>Número de Solicitud: P200901409</p> <p>Fecha de Prioridad: 12/06/2009</p> <p>Solicitante: CSIC</p> <p>País/Región: España</p> <p>Estado: Presentada</p>

20	TTX Intermediates Synthesis. Noheda Marín, P.; Lozano Gordillo, L.M.; Tabarés Cantero, N.; <u>Benito Arenas, R.</u> Número de Solicitud: P200901409 Fecha de Prioridad: 12/06/2009 Solicitante: CSIC País/Región: Solicitud PCT Estado: Publicada (16/12/2010); WO2010/142836
-----------	---